

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik
Carl Gustav Carus
Direktor: Pro. Dr. med. Dr. h.c. Th. Zahnert

Altersabhängige Veränderungen elektrophysiologischer
Reizantworten von der Riechschleimhaut

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität

von

Henriette Elisabeth Zimmeck

aus Wurzen

Dresden 2022

Gutachter:

Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: _____

Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
2	Stand der Wissenschaft	11
2.1	Anatomische Grundlagen	11
2.1.1	Nasenschleimhaut	11
2.1.2	Riechepithel	12
2.1.3	Leitung und Verarbeitung olfaktorischer Reize	13
2.1.4	Regeneration des olfaktorischen Systems	14
2.1.5	Das trigeminale System	15
2.1.6	Interaktion von olfaktorischem und trigeminalem System	16
2.2	Olfaktometrische und trigeminale Testverfahren	17
2.2.1	Übersicht	17
2.2.2	SDI-Testung	18
2.2.3	Das Olfaktometer	19
2.2.4	Chemosensorisch-ereigniskorrelierte Potenziale	20
2.2.4.1	Grundlagen der Elektroenzephalographie	20
2.2.4.2	Das CSEP/OERP	21
2.2.5	NMP/EOG	24
2.2.6	Grundlagen der Zeit-Frequenz-Analyse	26
2.3	Beeinflussungen des Riechsystems	27
2.3.1	Altersabhängige Veränderungen	27
2.3.2	Geschlechtsabhängige Unterschiede	31
3	Methodenteil	33
3.1	Studienablauf	33
3.2	Akquise, Teilnahme Kriterien und Ethik	33
3.3	Psychophysische Riechtestung – „Sniffin‘ Sticks“	35
3.3.1	Allgemein	35
3.3.2	Schwellentest	35
3.3.3	Diskriminationstest	36

3.3.4	Identifikationstest.....	37
3.3.5	SDI.....	37
3.4	Elektrophysiologische Untersuchung	38
3.4.1	Vorbereitung	38
3.4.2	Rhinoskopische Untersuchung.....	38
3.4.3	Olfaktometer	38
3.4.4	Erhebung von EEG und EOG.....	40
3.4.5	Hedonische Bewertung und Intensität.....	41
3.5	Verwendete Duftstoffe und Gasgemische.....	42
3.6	Auswertung und verwendete statistische Verfahren	42
4	Ergebnisse	45
4.1	Studiengruppe	45
4.2	SDI.....	46
4.2.1	SDI und Alter	46
4.2.2	SDI und Geschlecht.....	48
4.3	EOG/NMP.....	49
4.3.1	Anzahl abgeleiteter Antwortpotenziale	50
4.3.2	EOG/NMP Latenzen.....	52
4.3.2.1	Alter	52
4.3.2.2	Geschlecht.....	52
4.3.3	EOG/NMP Amplituden.....	52
4.3.3.1	Alter	52
4.3.3.2	Geschlecht.....	52
4.3.3.3	Korrelation von SDI und EOG/NMP-Parametern.....	52
4.4	CSEP	54
4.4.1	Anzahl abgeleiteter Potenziale	54
4.4.2	CSEP Latenzen	55
4.4.2.1	Alter	55
4.4.2.2	Geschlecht.....	57
4.4.3	CSEP Amplituden.....	57

4.4.3.1	Alter	57
4.4.3.2	Geschlecht.....	58
4.4.3.3	Korrelation von SDI und CSEP-Parametern.....	58
4.5	Zeit-Frequenz-Analyse	59
4.5.1	Alter	59
4.5.2	Geschlecht.....	59
4.6	Hedonische Bewertung und Intensitätsbewertung	59
4.6.1	Hedonische Bewertung der Düfte.....	59
4.6.2	Intensitätsbewertung der Düfte.....	61
4.6.3	Korrelation Intensität und hedonische Bewertung.....	62
4.6.4	Einfluss der Reizbewertung auf die Potenzialparameter	63
4.6.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	64
5	Diskussion.....	65
5.1	Bewertung der Ergebnisse der SDI-Testung.....	65
5.2	Bewertung der elektrophysiologischen Testung.....	66
5.3	Potenzielle Fehlerquellen im Versuchsaufbau	70
6	Ausblick.....	73
7	Zusammenfassung.....	75
8	Summary.....	76
9	Abbildungsverzeichnis	77
10	Tabellenverzeichnis.....	80
11	Abkürzungsverzeichnis.....	83
12	Literaturverzeichnis	85
13	Appendix.....	100
13.1	Dokumentationsbögen.....	100
13.1.1	Anamnesebogen	100
13.2	Präsentationen	101
13.2.1	Posterpräsentation	101
13.2.2	Vortrag.....	102
13.3	Selbständigkeitserklärung	103

13.4	Danksagung	105
13.5	Anlage 1	107
13.6	Anlage 2	109

1 Einleitung

Zunehmend erkennt die Wissenschaft den Wert eines einstmals für rein animalisch gehaltenen Sinns für die allgemeine Lebensqualität der Menschen. Er dient uns als Warnung vor drohender Gefahr, als verlockender Vorbote bei köstlichen Speisen oder Getränken. Er ruft bestimmte Erinnerungen in uns wach (Ehrlichman und Halpern, 1988) und beeinflusst allgemein unsere Lebensfreude (Miwa et al., 2001).

Die Rede ist von dem Geruchssinn.

Grund genug, sich auch den möglichen Verlust dieses so wichtigen Sinnes und dessen Folgen vor Augen zu halten. Laut Villemure und Bushnell (2007) beeinflusst der Geruchssinn nicht nur allgemein die gesellschaftliche Teilhabe, sondern ist auch in der Lage, im Speziellen auf die Stimmung des Riechenden einzuwirken – im Positiven und im Negativen. Auch die empfundene Schmerzintensität kann durch die Wahrnehmung bestimmter Düfte beeinflusst werden (Bartolo et al., 2013). So kann der Verlust des Geruchssinns mit Depression, Ängstlichkeit und anderen psychischen Problemen einhergehen (Brämerson et al., 2007; Croy et al., 2014). Doch Einschränkungen des Geruchssinns bergen neben dem Verlust von Lebensqualität und möglichen psychischen Folgen auch unmittelbare Gefahr für Leib und Leben. So zeigten Studien von Stevens und Cain (1987) und Santos et al. (2004) vor allem für ältere ProbandInnen mit gestörtem Riechvermögen eine verminderte Fähigkeit zur geruchlichen Erkennung von verdorbenen Lebensmitteln, Gas- und Brandgeruch. In verschiedenen Studien korrelierte die olfaktorische Dysfunktion besonders in der älteren Bevölkerung stark mit der Mortalität und wurde sogar als signifikanter Parameter für die 5-Jahres-Sterblichkeit erkannt (Gopinath et al., 2012; Pinto et al., 2014; Schubert et al., 2017; Liu et al., 2019).

Eine Befragung in 200 HNO-Kliniken im deutschsprachigen Raum zur Ursachenverteilung für Riechverlust erbrachte als Hauptursachen u. a. Entzündungen der Nase/Nebenhöhlen (53%), respiratorische Störungen (19%), Virusinfektionen (11%) und idiopathische Riechstörungen (6%). Alter gilt neben all diesen als Grund Nummer eins für die Beeinträchtigung des Riechens. Über 60% der Bevölkerung zwischen 65 und 80 und sogar 80% der über 80-jährigen haben ein vermindertes Riechvermögen (Doty et al., 1984; Duffy et al., 1995; Murphy et al., 2002).

Darüber hinaus zeigen verschiedene Studien, dass Männer im Vergleich zu Frauen bezüglich des Riechverlustes im Alter zusätzlich stärker betroffen sind (Doty und Kamath, 2014; Kondo et al., 2020).

Verschiedene Arbeiten beschäftigten sich bereits mit der altersabhängigen Veränderlichkeit olfaktorisch-ereigniskorrelierter Potenziale auf EEG-Ebene (Murphy et al., 1994; Evans et al., 1995; Hummel et al., 1998; Morgan et al., 1999; Stuck et al., 2006). Weniger im Fokus standen hierbei die alters- und geschlechterspezifischen Unterschiede in den Elektroolfaktogrammen,

also den olfaktorischen Rezeptorpotenzialen auf Nasenschleimhautebene. Eine Kombination beider Untersuchungsmethoden in Verbindung mit psychophysischer Testung kam in der vorliegenden Studie zur Anwendung. Verschiedene Fragen mit besonderem Augenmerk auf die EOG stellen sich zu Beginn dieser Arbeit:

Wie verändert sich die elektrophysiologische Reagibilität der Riechschleimhaut im Alter? Wie stark reagiert ein älterer olfaktorischer Cortex auf Duftreize? Zeigen sich neben altersabhängigen Potenzialveränderungen auch geschlechtsspezifische Unterschiede?

Die vorliegende Arbeit soll diesen Fragen und weiteren mithilfe der Olfaktometrie in Kombination mit der Elektroenzephalographie und psychophysischen Testverfahren auf den Grund gehen.

2 Stand der Wissenschaft

2.1 Anatomische Grundlagen

2.1.1 Nasenschleimhaut

Die Nase dient der Atmung, aber vor allem auch der Wahrnehmung olfaktorischer und trigeminaler Reize. Sie wird von der Nasenscheidewand in zwei anatomische Hohlräume unterteilt, welche von der Nasenschleimhaut ausgekleidet sind. Jeder dieser beiden Hohlräume enthält medial drei Nasenmuscheln, welche mit stark vaskularisiertem Epithel bedeckt sind (siehe Abbildung 1)(Aumüller et al., 2007).

Die Nasenschleimhaut wird in drei Bereiche – die Regio cutanea, die Regio respiratoria und die Regio olfactoria – unterteilt. Während die Regiones cutanea und respiratoria ausschließlich trigeminal versorgt sind und die Regio respiratoria v.a. der Erwärmung, Reinigung und Anfeuchtung der Atemluft dient (Zhao und Frye, 2015), handelt es sich bei der Regio olfactoria um die eigentliche Riechschleimhaut.

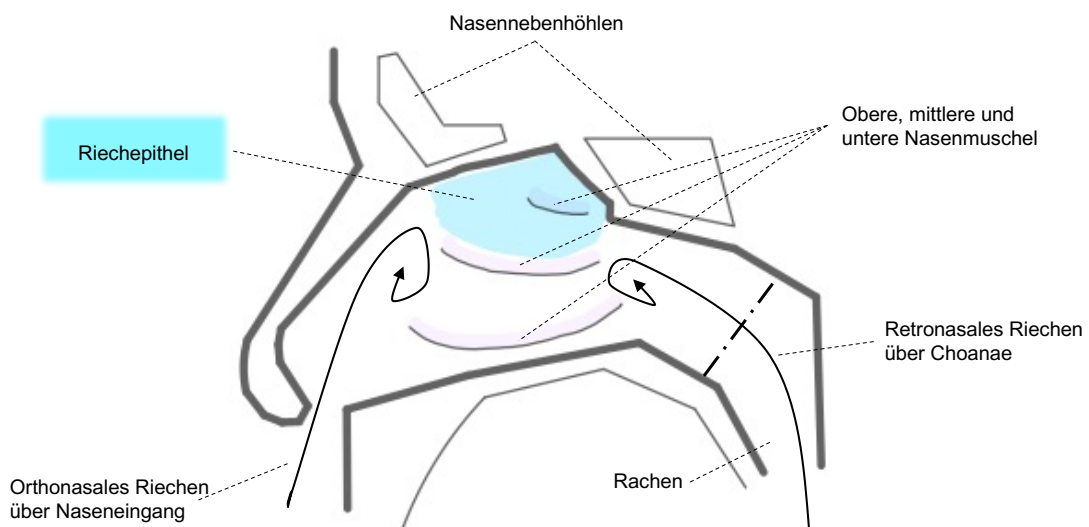


Abbildung 1 Schemazeichnung vom Aufbau der Nase. Verteilung des olfaktorischen Epithels (hellblau) von der Riechspalte bis auf die obere und mittlere Nasenmuschel (violett). Pfeile zeigen Fließrichtung des Luftstroms (modifiziert nach Schünke et al., 2015).

Verschiedenen Quellen (Leopold et al., 2000; Lüllmann-Rauch, 2008) ist allerdings zu entnehmen, dass keine ganz klare regionale Begrenzung des Riechepithels möglich ist und dass die Verteilung der Riechsinneszellen innerhalb der Nasenschleimhaut sehr heterogen ist. Entscheidend für die Duftwahrnehmung ist unter anderem, dass die volatilen Duftstoffe auch die Riechschleimhaut erreichen (Witt, 2020). Dies ist über die Nasenlöcher möglich – man

spricht dann von orthonasalem Riechen - oder aber über die Choanae nasales, auch retronasales Riechen genannt.

2.1.2 Riechepithel

Die Riechschleimhaut besteht aus einem hohen mehrreihigen Epithel mit einer Lamina propria. Vier Zelltypen sind vertreten: Sinneszellen, Stützzellen, Basalzellen und Mikrovillizellen (siehe Abbildung 2)(Lüllmann-Rauch, 2008). Der sogenannte Riechschleim wird von Bowman-Drüsen „Glandulae olfactoriae“ gebildet. Zur Verteilung der Regio olfactoria ist bekannt, dass vor allem im Bereich der oberen Nasenmuscheln, der Nasenkuppel, aber auch an Teilen des Septums Riechsinneszellen in unterschiedlicher Dichte zu finden sind (v. Brunn, 1892; Fahlke et al., 2015; Witt, 2020). Diese unregelmäßige Verteilung wurde bereits vor gut 120 Jahren durch von Brunn (1892) beschrieben, welcher das Ausmaß der Riechschleimhaut anhand zweier untersuchter Leichen in beiden Nasenhöhlen zusammen jeweils auf ca. 500 mm² schätzte. Eine spätere Studie von Salazar et al. (2019) präziserte diese Schätzung auf 3-5% der Nasenschleimhaut.

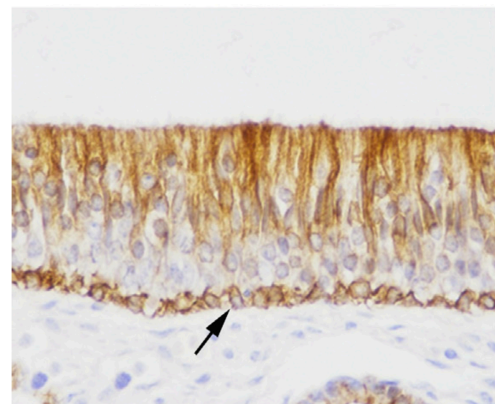
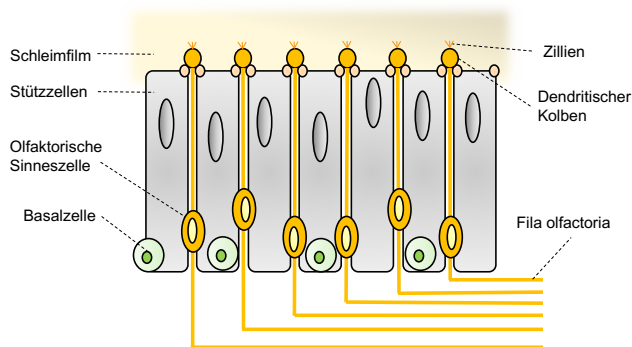


Abbildung 2 links: Aufbau des olfaktorischen Epithels mit ORN (olfaktorischen Rezeptorneuronen), Basalzellen und Stützzellen (modifiziert nach Lüllmann-Rauch und Asan, 2015) rechts: mikroskopische Aufnahme einer Probe des menschlichen Riechepithels; der Pfeil zeigt auf eine Basalzelle (aus Witt, 2020)

Ein Anteil von weniger als 10% der eingeatmeten Duftstoffe erreicht auch die Sinneszellen. Eine mögliche Erhöhung dieses Anteils durch das sogenannte „Schnüffeln“, bei dem es zu Luftverwirbelungen in der Nasenhöhle kommt, wird diskutiert (Kelly et al., 2000; Zhao et al., 2006). Ergebnisse von Beauchamp et al. (2014) sprechen allerdings eher gegen eine verbesserte Duftwahrnehmung bei verändertem Inspirationsmanöver im Sinne einer beschleunigten Einatmung oder einer erhöhten Atemfrequenz.

Die elektrophysiologische Verarbeitung von Düften beginnt mit der olfaktorischen Sinneszelle, im folgenden ORN - olfaktorisches Rezeptorneuron - genannt. Dabei handelt es sich um

bipolare Sinneszellen, die in der basalen Hälfte des Riechepithels zu finden sind. Apikal der Sinneszelle befindet sich ein dünner dendritischer Fortsatz, welcher oberhalb der Epitheloberfläche in einem dendritischen Kolben endet. Dieser Kolben ist von unbeweglichen Zilien bedeckt, welche im Riechschleim liegen.

Basal bildet die Riechsinneszelle ein Axon mit einem Durchmesser von ca. 0,2 μm (Lüllmann-Rauch, 2008; Pawlina, 2020). Diese Axone werden in der Lamina propria von Schwann-Zellen ummantelt und bilden zunächst in kleineren Bündeln die Filae olfactoriae. Diese durchstoßen die Lamina cribrosa und bilden schließlich den Nervus olfactorius, den ersten Hirnnerven, welcher die Verbindung zum Cortex herstellt (Witt, 2020).

2.1.3 Leitung und Verarbeitung olfaktorischer Reize

Aktuell sind 851 verschiedene Genloci bekannt, die für olfaktorische Rezeptoren kodieren. Von diesen gelten über 50 % als nicht funktional, vornehmlich aufgrund von Mutationen mit Leserasterverschiebungen. Übrig bleiben ca. 400 verschiedene potentiell funktionelle OR-Gene, von denen einige mit zunehmendem Alter vermehrt und einige vermindert exprimiert werden (Verbeurg et al., 2014).

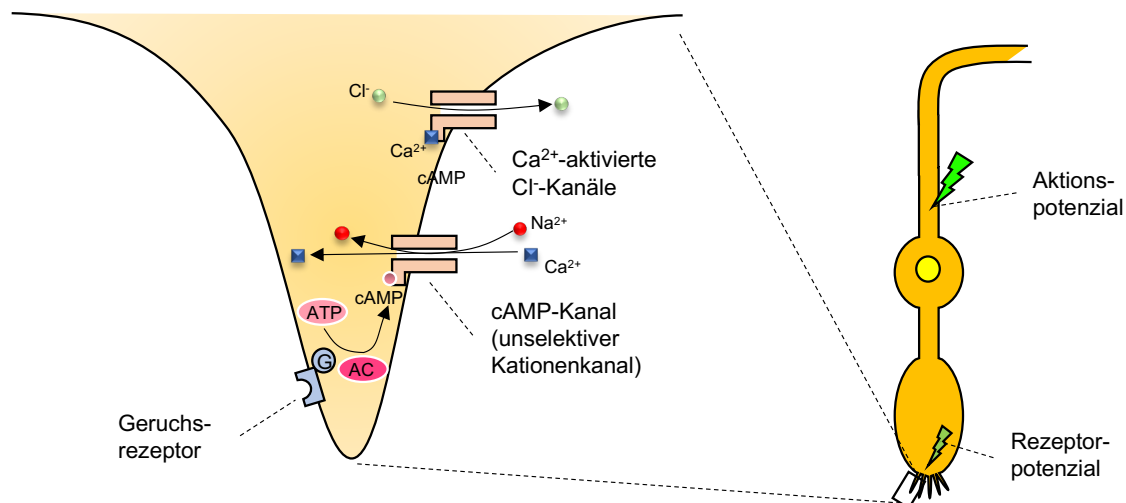


Abbildung 3 links: Molekulare Vorgänge in einem Zilium bei der Transduktion (ATP=Adenosintriphosphat, AC = Adenylatzyklase, cAMP = zyklisch Adenosinmonophosphat, G = olfaktorisches G-Protein) (modifiziert nach (Fahlke et al., 2015)); rechts: Umwandlung des Rezeptorpotenzials in ein Aktionspotenzial und Fortleitung des Aktionspotenzials im olfaktorischen Nerv.

Bindet ein Duftstoff an einen passenden Rezeptor, kommt es zu einer G-Protein-gekoppelten Aktivierung der Adenylatzyklase und somit zur Steigerung der Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP). cAMP führt zur Öffnung unselektiver Kationenkanäle. Die Öffnung dieser Kanäle verursacht einen gesteigerten Einstrom von Natrium- und Calciumionen, was eine Depolarisation der Zelle hervorruft. Verstärkt wird dieser Prozess durch die Ca^{2+} -abhängige Öffnung von Chlorid-Kanälen. Die sensorischen Zilien enthalten sehr viele Cl^-

-Ionen, deren Ausstrom die Depolarisation zusätzlich steigert (Firestein, 2001). Es entsteht ein Rezeptorpotenzial etwa proportional zur Duftstoffkonzentration. Überschreitet dieses eine bestimmte Schwelle wird ein Aktionspotenzial gebildet, welches über die Axone und den Bulbus olfactorius in Richtung Cortex weitergeleitet wird (siehe Abbildung 3)(Fahlke et al., 2015).

Die Riechbahn, der Weg vom Duft zur kortikalen Potenzialänderung, geht also von den Sinneszellen aus, welche das erste Neuron bilden. Die Axone der Sinneszellen bilden den N. olfactorius, welcher das Aktionspotenzial aus den Zellkörpern der Sinneszellen in den Bulbus olfactorius und dessen Glomeruli führt. Bei den Glomeruli olfactorii handelt es sich um Nervengeflechte, in welchen die Axone der Riechzellen über Synapsen mit Dendriten von Mitral- und Büschelzellen verbunden sind. Dabei erfolgt eine gezielte Informationsreduktion. Die Axone der Mitral- und Büschelzellen der Glomeruli verlassen schließlich den Bulbus und projizieren in die verschiedenen Bereiche des (olfaktorischen) Cortex - im Gegensatz zu anderen Sinneseindrücken - ohne vorherige Umschaltung im Thalamus (Schünke et al., 2015; Witt, 2020).

Zu diesen Projektionszielen gehören der piriforme Cortex, die Amygdala und der entorhinale Cortex. Diese Strukturen projizieren ihrerseits auf weiterverarbeitende Strukturen, unter anderem den Thalamus, das ventrale Striatum und den orbitofrontalen Cortex (siehe Abbildung 4).

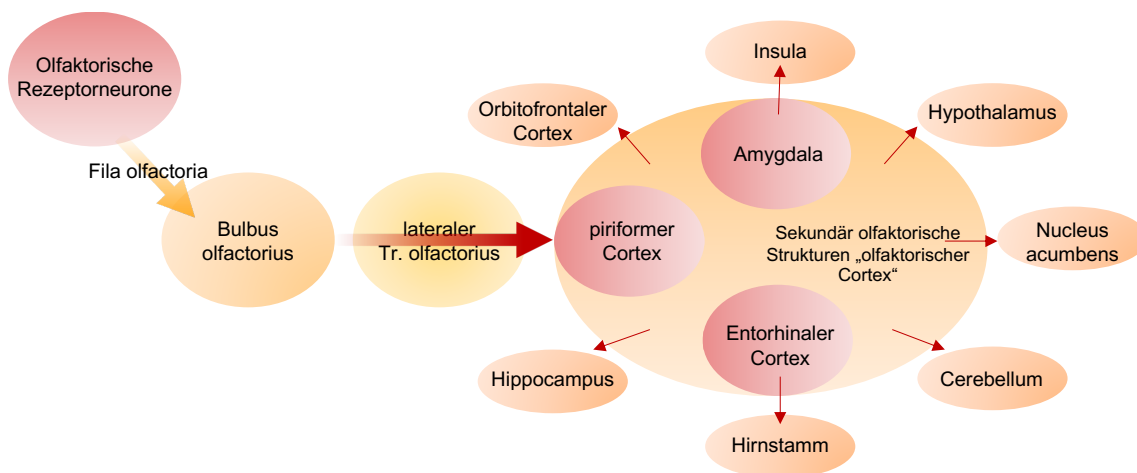


Abbildung 4 Schematische Übersicht der Riechbahn vom ORN in die verschiedenen Riehcortices (Schaubild modifiziert nach Witt, 2020)

2.1.4 Regeneration des olfaktorischen Systems

Von keinem anderen neuronalen System des Säuger-ZNS ist eine dem olfaktorischen System vergleichbare Fähigkeit zur Regeneration bekannt (Lüllmann-Rauch, 2008). Nicht nur, dass

sich neue Sinneszellen ausbilden, deren Ausläufer finden auch den vergleichsweise weiten Weg von ca. 3 cm (Witt, 2020) durch die Lamina Cribrosa in den Bulbus olfactorius.

Schwann-Zellen, die in den basalen Abschnitten des olfaktorischen Epithels liegen, gelten als Vorläuferzellen der Rezeptor- und Stützzellen (Lüllmann-Rauch, 2008). Verschiedene Studien an Nagetieren legen nahe, dass das olfaktorische Epithel in der Lage ist auf äußere Schädigung durch vermehrte Proliferation zu reagieren (Costanzo und Graziadei, 1983; Schwartz Levey et al., 1991). Jedoch scheint diese Fähigkeit der Regeneration und Proliferation nicht unendlich zu sein. Eine Studie an Ratten von Child et al. (2018) zeigt eine Regeneration nur bis zu einem bestimmten Grad an Zerstörung der Riechschleimhaut.

Andere Studien (Calof et al., 1996; Loo et al., 1996) unterstreichen die Fähigkeit zur Proliferation olfaktorischer Neurone bis ins hohe Alter. Holbrook et al. (2011) erklärten die Menge des OE vereinfacht als Funktion des Alters und der neurologischen Integrität. Ihre Studie bestätigt auch beim Menschen zwei Typen von Progenitor-Zellen, ähnlich den horizontalen Basalzellen und Globosus-Basalzellen bei der Ratte. Im Gegensatz dazu steht die Studie von Hahn et al. (2005), die weit weniger auf solche Parallelen zwischen Mensch und Nager bei der Regeneration des Riechepithels deutet.

Es zeigen sich folglich noch immer große Unklarheiten zur Entwicklung des Riechepithels im Alterungsprozess.

2.1.5 Das trigeminale System

Neben dem olfaktorischen System wird die Nasenhöhle durch das trigeminale System sensibel innerviert. Den anterolateralen Bereich übernehmen hierbei die Äste des N. olfactorius, des ersten Astes (N. V₁) des N. trigeminus. Der posteroinferiore Bereich wird von Ästen des N. maxillaris, des zweiten Astes (N. V₂) des N. trigeminus, innerviert.

Bei dem 5. Hirnnerv handelt es sich um einen gemischten Nerv, der auf verschiedene Kerngebiete im Hirnstamm projiziert (Aumüller et al., 2007). Freiliegende Nervenenden sind in der Lage, nicht nur auf mechanische und thermische, sondern ebenfalls auf chemische Reize zu reagieren. Somit erlaubt das trigeminale System die Wahrnehmung von Kälte, Brennen, Stechen oder Kitzeln im Bereich der Nasenhöhle (Doty et al., 1978; Laska et al., 1997; Frasnelli et al., 2011).

Von besonderem Interesse für Untersuchungen sind möglichst reine Trigemini-Stimulantien, also chemische Trigger, die nur das trigeminale System ansteuern, wie z.B. CO₂ (Meusel et al., 2010). Diese werden u.a. für die Erforschung der genauen Verteilung trigeminaler Chemo-Rezeptoren verwendet, in dem eine trigeminale Reizantwort in Form eines so genannten negativen Mukosa-Potenzials (NMP) provoziert wird (Scheibe et al., 2006; Stuck et al., 2006;

Scheibe et al., 2008; Meusel et al., 2010; Poletti et al., 2019). Vor allem ist eine gesteigerte Reizantwort im Bereich des Nasenseptums festzustellen.

Zur weiteren Verarbeitung projizieren die chemosensorischen Fasern des N. trigeminus auf den Ncl. spinalis trigemini im Hirnstamm (Finger und Böttger, 1993) und den ventralen Ncl. thalamicus posteromedialis (Craig et al., 1994).

Ereignis-korrelierte Potenziale - kurz ERP - auf trigeminale Stimuli sind v.a. auf Potentiale der A- δ -Fasern des N. trigeminus zurückzuführen, welche besonders für die Vermittlung von stechenden Empfindungen zuständig sind (Harkins und Chapman, 1976; Hummel et al., 1994).

2.1.6 Interaktion von olfaktorischem und trigeminalem System

Ebenso von Interesse waren in den letzten Jahren die Interaktionen von olfaktorischem und trigeminalem System. Die meisten Düfte stimulieren, zumindest zu einem gewissen Anteil, beide Systeme und in verschiedenen Studien konnten sowohl periphere als auch zentrale Interaktionen gezeigt werden (Doty und Cometto-Muñiz, 2003; Brand, 2006; Tremblay und Frasnelli, 2018).

Studien an Ratten zeigten sogar trigeminale Kollaterale projizierend auf den Bulbus olfactorius (Finger und Böttger, 1993; Finger et al., 2002). Zwar konnten bisher keine direkten peripheren neuroanatomischen Anastomosen zwischen trigeminalen und olfaktorischen Fasern nachgewiesen werden (Witt, 2020), allerdings wurde in mehreren Experimenten eine gegenseitige Beeinflussung der Signalstärke im Sinne einer Unterdrückung oder Verstärkung zwischen olfaktorischem und trigeminalem System dargestellt. So werden zum einen trigeminale Reize als intensiver empfunden bei gleichzeitiger Präsentation olfaktorischer Reize (Cain und Murphy, 1980; Livermore et al., 1992). Zum anderen wird die Wahrnehmung olfaktorischer Komponenten eines Gasgemisches gemindert durch die Hinzugabe einer trigeminalen Komponente (Kobal und Hummel, 1988; Hummel et al., 2005). Eine Studie von Tremblay und Frasnelli (2018) belegte eine verstärkte Fähigkeit zur Lokalisierung eines trigeminalen Reizes bei ipsilateraler Co-Stimulation mit einem rein olfaktorischen Reiz.

In Versuchen mittels der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) stellten Bensafi et al. (2008) das olfaktorische und das trigeminale System als zwei sich überlappende Netzwerke dar, beide beteiligt an der Codierung der jeweiligen Stimulusintensität.

Boyle et al. (2007) nutzten ebenfalls die MRT und zeigten, dass die Stimulation mit reinen Trigemini-Stimulantien nicht nur zu einer zerebralen Aktivierung in somatosensorischen Regionen, sondern auch in Regionen der olfaktorischen Verarbeitung, wie piriformem Cortex und orbitofrontalem Cortex führt. Ebenso lieferte diese Studie Belege dafür, dass eine

simultane Stimulation mit einem rein olfaktorischen und einem rein trigeminalen Reiz zu einer größeren kortikalen Aktivierung führt, als die bloße Summe der Aktivierung olfaktorischer und trigeminaler Kortex-Bereiche.

2.2 Olfaktometrische und trigeminale Testverfahren

2.2.1 Übersicht

Olfaktometrische Testverfahren werden im Allgemeinen in psychophysische, elektrophysiologische und psychophysiologische Tests unterteilt. Bei der psychophysischen Riechtestung geht es vor allem um die Bewertung von Düften hinsichtlich subjektivem Gefallen und subjektiver Intensitätsbeurteilung. Sie beinhaltet allerdings auch verschiedene Möglichkeiten zumeist drei Qualitäten des Riechens – die Riechschwelle, die Diskrimination und die Identifikation - zu testen.

Bei der elektrophysiologischen Olfaktometrie handelt es sich um ein objektiveres Testverfahren, bei welchem ausschließlich die quasi nicht bewusst beeinflussbaren Potenzialänderungen auf nasaler und kortikaler Ebene als Reaktion auf Duftstimuli gemessen werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Ziel ist die Ableitung von Potenzialänderungen nach olfaktorischer Stimulation unter standardisierten Bedingungen in der Peripherie – der Nasenschleimhaut – und im Zentrum – dem Gehirn. Über EEG-Elektroden kann die Reaktion des Gehirns in Form von Änderungen des Ruhepotenzials bzw. der Frequenz beobachtet werden, man spricht von olfaktorisch-ereigniskorrelierten Potenzialen (*olfactory event-related potential* - OERP).

Auf Nasenschleimhautebene kann ebenfalls mittels einer Elektrode die unmittelbare elektrophysiologische Reaktion der Nasenschleimhaut auf einen Duftreiz hin abgeleitet werden. Zumeist zeigt sich diese in deutlichen Negativierungen des Nasenschleimhaut-Potenzials – das Elektroolfaktogramm (EOG) (Hummel, 2000; Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Die ersten EOG beim Menschen leiteten Osterhammel et al. (1969) ab.

Psychophysiologische Tests messen die Reaktion auf Duftstimuli in Form von Änderungen verschiedener Vitalparameter, wie dem Blutdruck oder der Herzfrequenz (Nagai et al., 2000; Bensafi et al., 2002). Darüber hinaus stehen zur Messung olfaktorisch-ereigniskorrelierter Reaktionen bildgebende Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie oder die Positronenemissionstomographie (PET) zur Verfügung (Welge-Luessen et al., 2014).

2.2.2 SDI-Testung

Die in der rhinologischen Forschung und klinischen Praxis gängige Abkürzung SDI steht für Schwelle, Diskrimination und Identifikation. Gemeint ist eine Form der psychophysischen Riechtestung. Ein in Nordamerika am weitesten verbreiteter Test ist der University of Pennsylvania Identification Test, kurz UPSIT (Doty und Kamath, 2014), bei welchem, in einem 40 Düfte umfassenden Set die Fähigkeit zur Duftidentifikation ermittelt wird.

Der in der vorliegenden Studie angewendete „Sniffin‘ Sticks“-Test beinhaltet ebenfalls einen Teil zur Testung der Identifikationsfähigkeit mit 16 verschiedenen Düften. Außerdem testet er in zwei weiteren Abschnitten die Fähigkeit zur Diskrimination und die Riechschwelle der ProbandInnen.

Der „Sniffin‘ Sticks“-Test wurde vor fast 25 Jahren von Kobal et al. in die allgemeine Riechforschung standardmäßig eingeführt (Kobal et al., 1996). Aus verschiedenen Studien stehen für diesen Test Standardwerte für Normosmie (normale Riechfähigkeit), Hyposmie (eingeschränkte Riechfähigkeit) und funktionelle Anosmie (residuale oder fehlende Riechfähigkeit) zur Verfügung (Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019).

Bei der Testung der Identifikation und der Diskrimination handelt es sich um überschwellige Tests, also Tests, welche Düfte in Konzentrationen deutlich oberhalb der normalen Riechschwelle verwenden. Ihre Ergebnisse sind maßgeblich von persönlichen Erfahrungen und bewussten kognitiven Prozessen geprägt. Aus verschiedenen Studien geht hervor, dass vor allem die Riechschwelle in Zusammenhang mit peripheren Schäden des olfaktorischen Systems steht (Hedner et al., 2010; Hummel et al., 2017; Whitcroft et al., 2017).

Alter konnte in der bisherigen Forschung auf diesem Gebiet immer wieder als mit verminderter Riechfähigkeit korrelierender Faktor festgestellt werden. Manche Ergebnisse legen allerdings nahe, dass es sich beim Alter hierbei eher um einen Begleitaspekt von neurodegenerativen Erkrankungen und medikamentösen Nebenwirkungen handelt, als um einen eigenständigen Risikofaktor (Mackay-Sim et al., 2006).

Auch die Geschlechtsabhängigkeit der SDI-Werte ist immer wieder Gegenstand der Forschung. Hierzu lässt sich zusammenfassend sagen, dass in der Vergangenheit, wenn überhaupt ein Unterschied nachweisbar war, die weiblichen Teilnehmenden höhere Werte insbesondere bei den Identifikations-Tests erzielten (Doty et al., 1985; Hummel et al., 2007; Doty und Cameron, 2009; Sorokowski et al., 2019).

2.2.3 Das Olfaktometer

Lange Zeit stellte die möglichst präzise Darbietung olfaktorischer Stimuli ein Problem in der Erforschung des Riechens dar. Die Entwicklung des Olfaktometers durch Kobal et al. (Kobal und Plattig, 1978; Kobal, 1981; Kobal und Hummel, 1988) bietet einen Lösungsansatz für dieses Problem.

Es ermöglicht nicht nur eine möglichst schnelle Darbietung von Düften zur Minimierung von Diffusionseffekten. Es realisiert dies auch unter Kontrolle von Konzentration, Anstiegssteilheit, Luftfeuchtigkeit und Temperatur. Verschiedene Arten von Reaktionen unterschiedlicher ProbandInnen können so unter hoch standardisierten Bedingungen miteinander in Beziehung gesetzt, bzw. verglichen werden. Dies kann unter aktiver Mitarbeit des Probanden zum Beispiel in einer subjektiven numerischen Einschätzung der Duftintensität oder der hedonischen Bewertung bestehen. Darüber hinaus ist auch die objektivere Messung und Abschätzung der Reagibilität und Leitfähigkeit der Neurone der Riechbahn möglich. Zur Verhinderung reizsynchroner Erregungen kortikaler, nicht-olfaktorischer Neurone sollte die neuronale Untersuchung unter größtmöglicher Reizabschirmung des Probanden stattfinden (Kobal, 1981).

Den PatientInnen bzw. ProbandInnen werden chemische Reizstoffe – in der Regel Gasgemische oder verdampfte Duftstoffe - in definierter Reizdauer, Konzentration und Anstiegssteilheit präsentiert (Doty und Kamath, 2014). Ebenso wird durch das Olfaktometer eine konstante Flussgeschwindigkeit, eine Anwärmung ähnlich der normalen Körpertemperatur (ca. 36°C) und eine Anfeuchtung der Gasgemische gewährleistet.

Das Olfaktometer arbeitet basierend auf den Methoden der Luftverdünnung nach Prah et al. (1995) mit zwei verschiedenen parallellaufenden Luftströmen, welche beide gleich in Stromstärke, Feuchtigkeit und Temperatur sind. Der eine Luftstrom besteht in der reinen Verdünnungsluft und ist nahezu frei von Duftstoffen. Der andere Luftstrom besteht aus einer Mischung von Verdünnungsluft und mit Duftstoff gesättigter Luft. Das Verhältnis, in dem Verdünnungsluft und duftstoffgesättigte Luft gemischt sind, kann genau festgelegt werden, um so eine gleichbleibende Duftkonzentration zu erzielen. Dabei bleibt die Stromstärke von beduftetem Trägergas plus Verdünnung konstant, gleich der Stromstärke der Kontrollluft. Meist liegt diese bei 6-8 l/min (Kobal und Hummel, 2001). Das Verhältnis von beduftetem Trägergas zu Verdünnung entscheidet über die Duftintensität.

Je nach Modus - Stimulus oder Interstimulusintervall (ISI) - wird über eine Vakuum-Absaugung entweder die Kontrollluft oder das duftende Trägergas entfernt. So wird eine gleichbleibende thermische und mechanische trigeminale Reizung erzeugt, die die psychophysischen oder auch elektrophysiologischen Reaktionen der ProbandInnen möglichst wenig beeinflusst. Außerdem dient der duftfreie Luftstrom während des ISI als schnelle Reinigung der Nase von

Duftmolekülen. Die Klappen, die die Vakuumbabsaugung steuern, sowie die Massendurchflussregler, welche den Luftstrom kontrollieren, werden über den Computer gesteuert (siehe Abbildung 5).

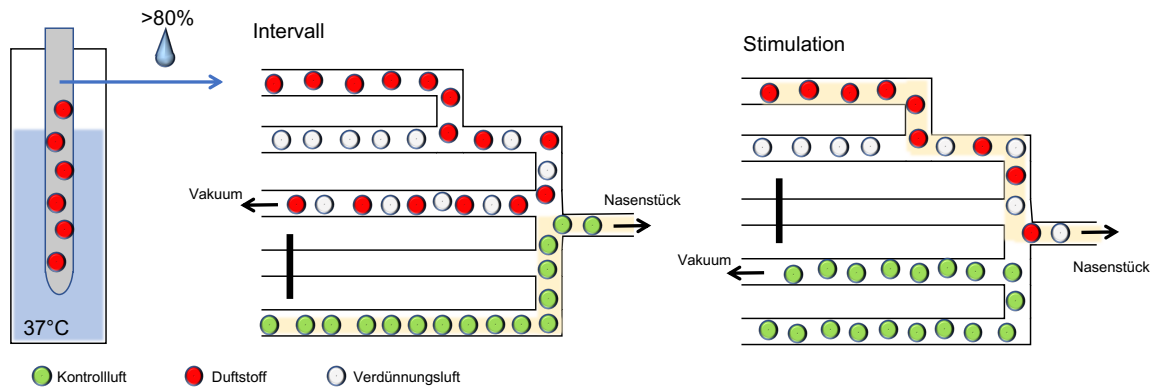


Abbildung 5 Schematisierte Darstellung der Funktionsweise des Olfaktometers. Zwei Luftströme (Kontrollluft bzw. Verdünnungsluft + Duft) fließen mit der gleichen Flussrate, Temperatur (37°C) und Feuchtigkeit (>80%) in Richtung des Probanden. Eine Vakuumbabsaugung ist so programmiert und konstruiert, dass sie je nach Modus den einen oder den anderen Luftstrom absaugt. Auf diese Weise erreicht während des ISI die duftlose Kontrollluft den Probanden und während der Stimulation der verdünnte Duft.

Durch das Zusammenspiel all dieser Komponenten des Olfaktometers entsteht so eine quasi rechteckige Form von Beginn bis Ende jedes Stimulus (Kobal, 1981; Kobal und Hummel, 2001).

Die Parameter Reizdauer, Konzentration und Anstiegssteilheit können ebenfalls über den Computer individuell für die einzelnen Reizklassen angepasst werden.

Die Verbindung zwischen Olfaktometer und ProbandIn stellt ein Nasenstück dar. Dabei handelt es sich um einen ca. 20 cm langen Plastikschlauch mit einem Innendurchmesser von 2-3 mm, welcher bei Registrierung von Mukosa-Potenzialen ca. 1 cm tief im selben Nasenloch liegt, wie die Messelektrode (Kobal und Hummel, 2001).

2.2.4 Chemosensorisch-ereigniskorrelierte Potenziale

2.2.4.1 Grundlagen der Elektroenzephalographie

Die Elektroenzephalographie (EEG) dient der Messung der bioelektrischen Aktivität des Gehirns. Genauer handelt es sich um Potentialdifferenzen zwischen Makropotenzialen zweier Messpunkte, welche die Aktivität großer Neuronenverbände widerspiegeln (Hacke, 2010). Diese Potentialdifferenzen können über ein Verstärkersystem dann in eine graphische Darstellung übersetzt werden. Je nach Wahl der Messpunkte unterscheidet man bipolare EEG, bei welcher zwischen zwei benachbarten Elektroden Potentialdifferenzen bestimmt werden, und EEG mit Referenzableitung, bei welcher die Potentialdifferenz der jeweils aktiven

Elektrode zu immer dem gleichen Bezugsmesspunkt gebildet wird. Die Elektroden stehen in Kontakt mit der Kopfhaut.

Ihre Positionen sind meist nach internationalem Standard (10-20-System) festgelegt (Hacke, 2010; Masuhr et al., 2013).

EEG-Messungen sind schmerzlos, unschädlich und beliebig häufig wiederholbar (Masuhr et al., 2013). In der graphischen Darstellung des EEG findet sich ein Wellenmuster, das von verschiedenen Amplituden und Frequenzen geprägt ist (siehe Abbildung 6). Die Amplituden schwanken für gewöhnlich zwischen 10 und 100 μV (Berlit, 2007).

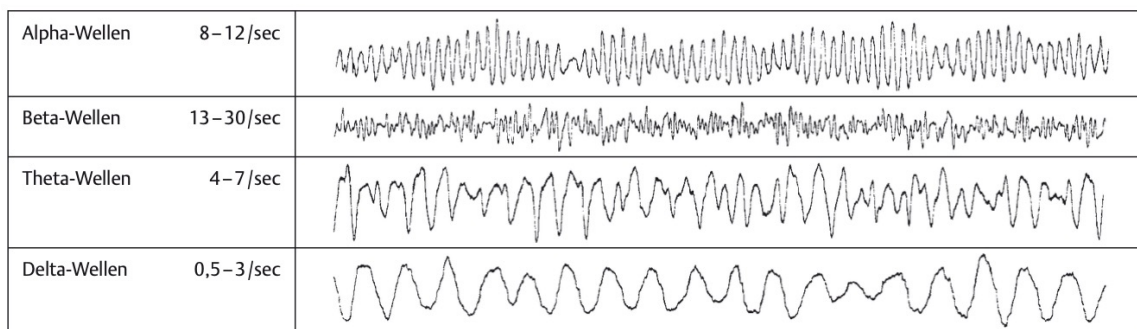


Abbildung 6 Beispielhafte Darstellung der häufigsten EEG-Frequenzbänder (aus Masuhr et al., 2013).

Der Grundrhythmus ist hereditär und liegt bei 86% der wachen, entspannten, gesunden Untersuchten vor allem okzipital im alpha-Frequenzbereich bei Amplituden um 50 μV . Über den frontozentralen Regionen liegt der Grundrhythmus häufig auch über 13 Hz (theta- und beta-Wellen) (Masuhr et al., 2013; Berlit, 2016). Als Normvarianten gibt es bei 14% auch höhere Ruhfrequenzen im okzipitalen Bereich, niedrigere gelten allerdings als pathologisch (Berlit, 2007).

2.2.4.2 Das CSEP/OERP

Das olfaktorisch-ereigniskorrelierte Potenzial (aus dem Englischen *olfactory event-related potential* OERP) zählt zu der großen Gruppe der chemosensorisch-ereigniskorrelierten Potenziale (CSEP). Es handelt sich um eine EEG-basierte Routinemethode, welche Potenzialänderungen als Reaktion auf einen Stimulus misst. Durch die Aktivierung kortikaler Neurone wird ein elektromagnetisches Feld generiert. Über EEG-Elektroden können polyphasische Signale (<50 μV) (Doty und Kamath, 2014) abgeleitet werden. Umso mehr kortikale Neurone aktiviert und synchronisiert werden, desto stärker wird das generierte elektromagnetische Feld und desto größer wird auch die Amplitude der abgeleiteten Signale (Kobal und Hummel, 2001; Welge-Luessen et al., 2014).

Das OERP beinhaltet normalerweise mindestens drei Gipfel. Der erste positive Gipfel findet sich für gewöhnlich bei >250 ms. Ihm schließen sich ein großer negativer und ein später

positiver Komplex an (Welge-Lüssen, 1999; Kobal und Hummel, 2001; Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Im Vergleich zu auditorischen oder visuellen ERP zeigen OERP eine deutlich längere Latenz. Diese Verzögerung wird auf verschiedene Ursachen zurückgeführt. Zum einen belegen verschiedene Quellen, dass aufgrund der chemischen Stimulation am Rezeptor zwischen 100 und 200 ms Wirkungszeit abgezogen werden müssten (Getchell et al., 1984; Hummel, Knecht et al., 1996; Leopold et al., 2000). Zum anderen wird vermutet, dass aufgrund der verschiedenen Komponenten eines Dufts und der daraus folgenden zeitlichen Differenzen in der neuronalen Aktivierung (Getchell et al., 1984) eine subkortikale Zwischenspeicherung einzelner Informationsstücke zur Interpretation des gesamten Geruchs notwendig ist (Jinks und Laing, 1999; Lorig, 1999).

Das Frequenzspektrum der OERP liegt im Bereich zwischen einem und acht Hertz, dementsprechend sollten auch die Einstellungen von Filter- und Registrierfrequenzen angepasst werden (Kobal und Hummel, 2001). Entsprechend dem Prinzip der Singularität bezüglich ERP (Kobal, 1981), wird bei der Registrierung von OERP mithilfe eines Olfaktometers und der Schaffung einer möglichst reizarmen Umgebung auf die hauptsächlich olfaktorische Reizung geachtet. Das Olfaktometer erzeugt überdies einen sehr steilen Stimulus-Anstieg (<100 ms) in nahezu rechteckiger Form, um direkt eine möglichst starke kortikale Aktivierung zu erzeugen, welche so nicht im Hintergrundrauschen untergeht. Als Stimulus werden spezifische olfaktorische Stimuli, wie 2-Phenylethanol (PEA) oder Schwefelwasserstoff (H₂S) verwendet (Stuck et al., 2006; Haehner et al., 2011).

OERP können auf dem gesamten Neurocranium abgeleitet werden. Die größten Amplituden für N1 und P2 (siehe Abbildung 6) finden sich allerdings zentro-parietal (Lorig et al., 1996; Kobal und Hummel, 2001). Bei der EEG-Ableitung handelt es sich um eine sehr störungsanfällige Messung. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses werden daher stets mehrere Registrierungen von Reaktionen auf den gleichen Stimulus gemittelt, um so zufällige Signale auszulöschen. Des Weiteren ermöglicht die zeitlich kontrollierte, repetitive Stimuluspräsentation durch das Olfaktometer die Messung der Latenzen der OERP.

Bei der Messung von OERP handelt es sich um eine Messung mit sehr hoher zeitlicher Auflösung (im Bereich von Millisekunden). Sie verschafft Einblick in die sequenzielle Verarbeitung olfaktorischer Reize, indem sie ein direktes Korrelat der neuronalen Aktivierung darstellt (Kobal und Hummel, 2001).

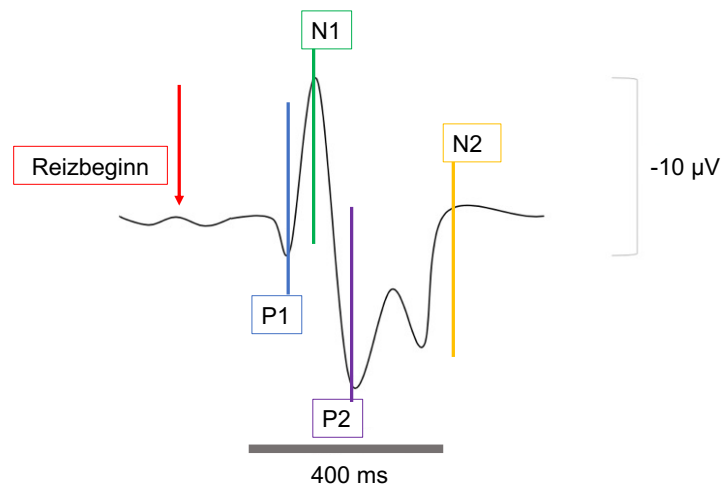


Abbildung 7 Beispielhafte Markierung eines schematischen OERP. Die Spannung wird mit dem negativen Pol nach oben angegeben. Die Reizantwort liegt zwischen P1 (blau) und N2 (gelb). N1 (grün) und P2 (lila) markieren Haupt-Wendepunkte der Kurve. (Markierung der Punkte P1, N1, P2 und N2 basierend auf Ergebnissen von Kobal et al. (1992), Evans et al. (1993) und Hummel et al. (2000))

Die Form des OERP ist stark abhängig von den verschiedenen Charakteristika der Düfte.

Versuche zeigten bei zunehmender Duftkonzentration eine ebenso steigende OERP-Amplitude. Bei Ratten konnte außerdem eine Verkürzung der Latenz bei steigender Duftkonzentration beobachtet werden (Evans und Starr, 1992). Entsprechend der Abhängigkeit von der Duftkonzentration, steigt die Amplitude des OERP auch bei zunehmender Flussrate, da die Amplitude und Latenz des OERP entscheidend von der Menge an Molekülen abhängen, die zu Beginn der Stimulation präsentiert werden (Kobal, 1981).

Frasnelli et al. (2005) zeigten außerdem in einem Versuch mit 20 jungen, gesunden TeilnehmerInnen nicht nur höhere Intensitätsbewertungen, sondern auch insbesondere höhere Amplituden der olfaktorischen und trigeminalen CSEP bei längerer Stimulationsdauer. Eine Unterscheidung zwischen trigeminalen und olfaktorischen CSEP allein anhand der Potenzialänderungen im EEG ist nicht möglich (Kobal, 1981). Allerdings unterscheiden sich die Potenziale in ihrer kortikalen Ausbreitung. Es zeigt sich bei trigeminaler Stimulation vor allem eine Aktivierung der somatosensorischen Kortexanteile (Hari et al., 1997). Olfaktorische Reize weisen hingegen eher Aktivierungen im Bereich der Insula, des parainsularen Kortex und des Sulcus temporalis superior auf (Huttunen et al., 1986; Kettenmann et al., 1997).

Die olfaktometrische Untersuchung der OERP stellt eine Methode dar, welche u.a. auch zur quantitativen Bestimmung von Riechstörungen Verwendung findet (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Rombaux et al. (2007) zeigten in ihren Versuchen, dass die Registrierung von OERP auf ein vorhandenes Riechvermögen schließen lässt. Allerdings haben Versuche mit olfaktorisch gesunden ProbandInnen gezeigt, dass bei diesen auch häufig kein OERP ableitbar ist (Lötsch und Hummel, 2006). Dies liegt vermutlich an den zahlreichen Tücken der

Messmethode. Auch unter bestmöglichen Bedingungen ist eine Überlagerung der OERP durch sonstige kortikale Aktivierung nicht auszuschließen.

2.2.5 NMP/EOG

Bei der Erhebung des EOG bzw. des NMP gilt als Ziel die Bestimmung der intranasalen Reaktion auf möglichst ausschließlich olfaktorische bzw. trigeminale Reize. Über eine Elektrode werden die Änderungen des Mukosa-Potenzials unmittelbar von der Nasenschleimhaut abgeleitet. Diese als Spannung abgeleiteten Potenziale ergeben sich für das EOG aus den summierten Depolarisierungen der reagierenden olfaktorischen Rezeptorneurone. Für das NMP wird äquivalent angenommen, dass sich die zeitlich korrelierenden Potenzialänderungen aus der Summation der Potentialänderungen von trigeminalen Nervenendigungen in der Nasenschleimhaut ergeben. NMP und EOG zeigen sich als eine langsame negative Welle mit einer Latenz von rund 1000 ms (Frasnelli et al., 2007; Lapid und Hummel, 2012).

Vor allem in der wenig olfaktorisch und hauptsächlich trigeminal innervierten Regio respiratoria fällt die Antwort auf einen rein trigeminalen Reiz besonders stark aus (Kobal, 1985). Diese Reizantwort auf einen nicht olfaktorischen und rein trigeminalen Stimulus wird als periphere trigeminale Aktivierung angesehen (Frasnelli und Hummel, 2003).

Dementsprechend muss also bei der Gewinnung reiner EOGs auf einen möglichst vollständigen Ausschluss trigeminaler Stimuli, wie Temperaturänderung und mechanischer Reize geachtet werden (Kobal, 1981), da NMP und EOG in ihrer Morphologie per se nicht unterscheidbar sind (Hummel, 2000; Knecht und Hummel, 2004). Bei der korrekten Positionierung der Elektrode in der Regio olfactoria bzw. in einem Bereich mit möglichst vielen ORN kann, basierend auf den anatomischen Kenntnissen (siehe Kapitel 2.1.2 Riechepithel), eine endoskopische Untersuchung der Nase helfen. Allerdings ist zu beachten, dass makroskopisch das respiratorische Epithel nicht von olfaktorischem zu unterscheiden ist.

Kobal zeigte 1981 in seinen Untersuchungen, dass eine Duftstimulation im Bereich des olfaktorischen Epithels stets zu einer negativen Antwort führt, im Bereich des respiratorischen Epithels aber durchaus auch positive Antworten evoziert werden können.

Die EOG- und auch NMP-Amplitude ist proportional der Stimuluskonzentration (Kobal, 1981). Beide korrelieren mit der wahrgenommenen Intensität. Lapid et al. stellten zudem einen starken Zusammenhang fest zwischen Affinität der Probanden zu einem bestimmten Duft und der gemessenen EOG-Amplitude in einem bestimmten Bereich der Riechschleimhaut (Lapid et al., 2011). So zeigte sich, dass Regionen der Riechschleimhaut, die auf den ProbandInnen angenehme Duftreize mit maximaler Amplitude reagierten, dies ebenfalls für andere angenehme Düfte taten. Umgekehrt reagierten Regionen, die starke Antworten auf den ProbandInnen unangenehme Düfte zeigten, ebenfalls sehr stark auf andere, den ProbandInnen unangenehme Düfte.

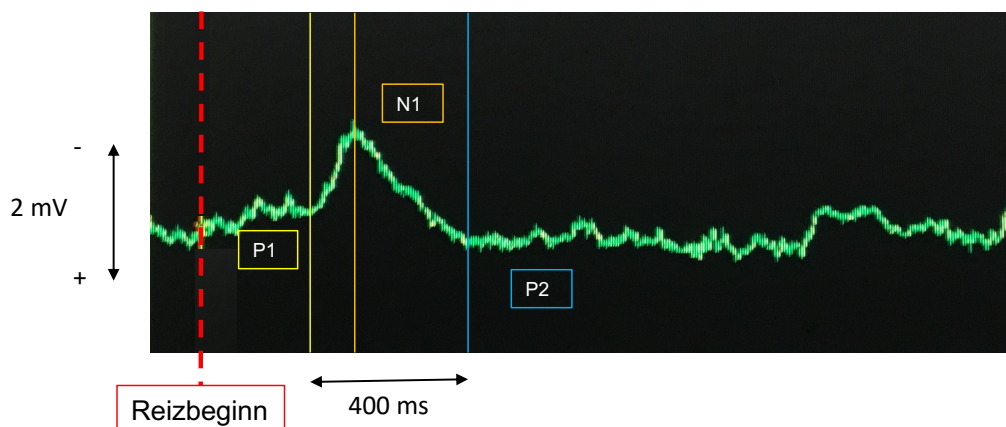


Abbildung 8 Beispielhafte Markierung für die Auswertung eines EOG auf einen H_2S -Stimulus. Die Spannung wird mit dem negativen Pol nach oben angegeben. Die Reizantwort liegt zwischen P1 (gelb) und P2 (blau). N1 (orange) markiert die maximale Amplitude.

Lapid et al. (2009) zeigten eine große interindividuelle Variabilität der EOG-Antworten. Trotz korrekten Versuchsaufbaus und endoskopischer Lagekontrolle der Elektrode konnte auch in anderen Studien nur eine Erfolgsrate von zwischen 60-80% EOG bei Gesunden erreicht werden (Hummel et al., 1996; Lapid and Hummel, 2012). Biopsien aus der Riechspalte entnommen und untersucht von Paik et al. (1992) enthielten nur in 47% der Fälle tatsächlich ORN. Unregelmäßige Verteilung des olfaktorischen Epithels beim Menschen ist vermutlich auch der Grund für die relativ niedrige Erfolgsrate registrierter EOG (Hummel, Knecht et al., 1996; Leopold et al., 2000).

2.2.6 Grundlagen der Zeit-Frequenz-Analyse

Schon Brauchli et al. stellten bei duftexponierten gesunden ProbandInnen veränderte Frequenzmuster im EEG fest (Brauchli et al., 1995). Konkret zeigte sich in der post-hoc Analyse bei der Stimulierung von ProbandInnen mit der eher als unangenehm eingeschätzten Valeriansäure eine gesteigerte alpha2-Aktivität etwa 8s nach Stimulusbeginn. Eine weniger starke, aber dennoch messbare Steigerung der Alpha-Band-Aktivität wurde auch bei dem als angenehm empfundenen PEA registriert.

Eine solche Zunahme des Alpha-Grundrhythmus über okzipitalen, aber auch über fronto-parietalen Hirnarealen spricht normalerweise für eine gesenkte kortikale Aktivität – ein Phänomen, das meist mit Entspannung assoziiert ist. Eine Veränderung der Theta-Band-Aktivität wurde bei Brauchli et al. nicht beobachtet. Auch Klemm et al. und Van Toller stellten eine gesenkte kortikale Aktivität bei olfaktorischer Stimulation fest (Klemm et al., 1992; Van Toller et al., 1993).

Lorig et al. stellten eine negative Korrelation zwischen alpha-Aktivität und Duftkonzentration bei Exposition fest. Zudem zeigten ihre Ergebnisse eine Änderung der Frequenzverteilung bei unterschiedlich stark konzentrierten Düften: umso niedriger die Duftkonzentration, desto höher die okzipitale Theta-Band-Aktivität (Lorig et al., 1990).

Bei der etablierten Auswertung von EEG-Reaktionen auf trigeminale oder olfaktorische Stimuli liegt das Augenmerk vor allem auf zeitlich an den Stimulusbeginn gebundenen und phasenverriegelten Potenzialänderungen. Ein Problem dabei liegt in der starken Filterung der Daten. Stark verzerrte Potenzialänderungen sowie ereignis-korrelierte Synchronisationen und Desynchronisationen werden durch die Mittelung der Potenziale vom Grundrauschen überlagert (Mouraux und Lannetti, 2008). Auf diese Weise wird bei Untersuchten, deren Reizantwort nicht in einem klassischen CSEP (siehe Kapitel 2.2.4 Chemosensorisch-ereigniskorrelierte Potenziale) besteht, eine andere Form der elektrophysiologischen Reaktion übersehen (Huart et al., 2012).

Bei der Zeit-Frequenz-Analyse wird hingegen, mit Ausschluss starker Artefakte durch z.B. Bulbusbewegungen, vor einer versuchsübergreifenden Mittelung jede Potenzialregistrierung einzeln ausgewertet. Dabei werden Frequenz-spezifische, zeitgebundene Ereignis-korrelierte Modulationen der Amplituden der EEG-Wellen bestimmt. Diese Art der Datenanalyse verspricht eine größere Sensitivität und Spezifität in Bezug auf den Nachweis trigeminaler und olfaktorischer Reagibilität und zudem ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis (Huart et al., 2012; Schriever et al., 2017).

Für Antworten auf trigeminale Reize sind nach Ergebnissen von Huart et. al. (2012) vor allem Desynchronisationen des alpha-Bands und transiente nicht phasenverriegelte Steigerungen der EEG-Grundaktivität in einem Frequenzbereich von 10-15 Hz von Interesse. Für

olfaktorische Stimulanten zeigt sich in der Zeit-Frequenzanalyse vor allem eine langanhaltende Steigerung der Amplitude der niederfrequenten EEG-Oszillationen, gefolgt von einer Desynchronisierung des Alpha-Bands. Diese Änderungen sind in geringerem Ausmaß sichtbar bei hyposmischen und nicht sichtbar bei anosmischen ProbandInnen.

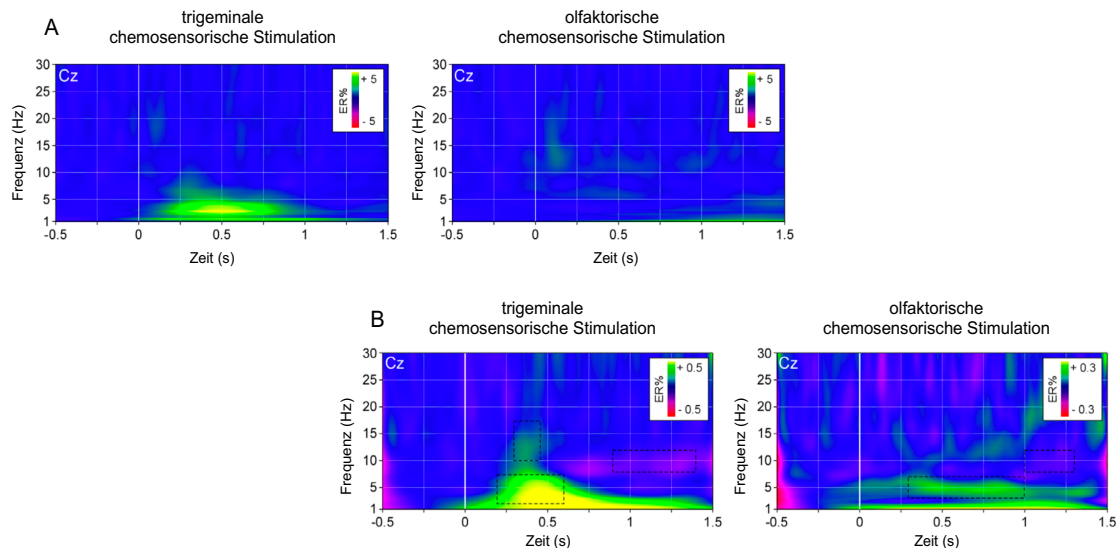


Abbildung 9 Vergleich A) Darstellung der Zeit-Frequenz-Analyse bei phasenverriegelten EEG-Antworten auf trigeminale und olfaktorische chemosensorische Stimulation B) Darstellung der Zeit-Frequenz-Analyse bei nicht phasenverriegelten EEG-Antworten auf trigeminale und olfaktorische/chemosensorische Stimulation. (modifiziert nach Huart et. al. (2012))

Es ergab sich in den Messungen von Huart et al. eine Sensitivität von über 90% und eine Spezifität von über 80% für die Unterscheidung von norm-, hyp- und anosmischen Teilnehmenden. Außerdem zeigt sich eine signifikante ($p=0,0001$) Korrelation zwischen SDI und Ausmaß der EEG-Reizantworten in der Zeit-Frequenz-Analyse. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Schriever et al. (2017). Im Vergleich mit Ergebnissen von Löttsch und Hummel von 2006, bei denen nur bei etwas mehr als 50% der olfaktorisch Gesunden ein OERP nachweisbar war, zeigt sich die Zeit-Frequenz-Analyse als interessante Ergänzung.

2.3 Beeinflussungen des Riechsystems

2.3.1 Altersabhängige Veränderungen

Altersabhängige Veränderungen der Riechfähigkeit werden am häufigsten durch die Testung mittels psychophysischer Methoden festgestellt (Doty und Kamath, 2014). Allerdings gibt es auch einige wenige Forschungsergebnisse, die gegen einen altersabhängigen Riechverlust sprechen. So zum Beispiel die Ergebnisse von Rovee et al., die sich auf die Messung der

wahrgenommenen Intensitäten fokussierten und lediglich verminderte Reaktionen auf niedrige Konzentrationen im Alter zwischen 40 und 50, nicht jedoch im höheren oder niedrigeren Lebensalter feststellten (Rovee et al., 1975).

Die Mehrzahl der Studien zu altersabhängigem Riechverlust bedient sich der Duft-Identifikationstests. Diese zeigen in zahlreichen Studien eine negative Korrelation zwischen Alter und Anzahl korrekt identifizierter Düfte, wobei diese Änderung meist nicht linear verläuft, sondern zunächst eine Steigerung der Identifikationsfähigkeit und erst ab dem mittleren Lebensalter einen stetig abnehmenden Verlauf zeigt (Cain und Stevens, 1989; Schiffman, 1991; Larsson et al., 2004).

Auch scheint die altersabhängige Änderung der Identifikationsfähigkeit in Zusammenhang mit den jeweiligen Düften und dem Geschlecht zu stehen, wie der National Geographic Smell Survey, eine der teilnehmerstärksten Studien zum Thema Riechen, zeigte (siehe Abbildung 10)(Wysocki und Gilbert, 1989). Zwar waren Unterschiede der altersabhängigen Identifikation

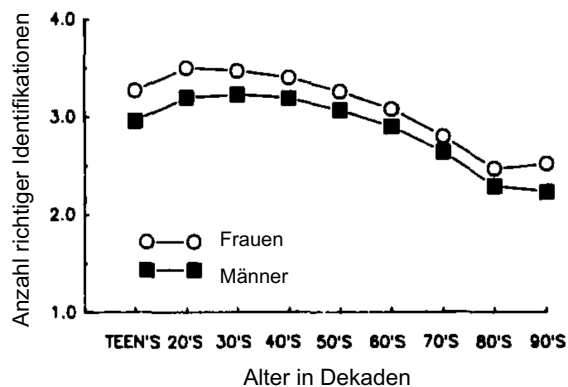


Abbildung 10 Die Grafik zeigt die durchschnittliche Zahl der korrekten Duftidentifikationen von insgesamt 6 präsentierten Düften in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Es zeigen sich bei Männern und Frauen abfallende Kurven etwa ab dem 45. Lebensjahr. Es handelt sich um Ergebnisse des National Geographic Smell Survey (Wysocki und Gilbert, 1989).

zwischen den einzelnen Düften festzustellen. Im Durchschnitt zeigte sich aber eine abnehmende Identifikationsfähigkeit etwa ab dem 45. Lebensjahr.

Vergleichbare Ergebnisse einer sinkenden Fähigkeit zur Duftidentifikation ab dem 60. Lebensjahr zeigte auch die Studie von Doty et al. (1984).

Andere Studien beschäftigten sich über den Identifikationstest hinaus mit der Fähigkeit zur Diskrimination und der Wahrnehmungsschwelle. Insbesondere Schwellentests unterschiedlicher Untersuchungen zeigten eine starke Altersabhängigkeit (Chalke et al., 1958; Joyner, 1963; Wysocki und Gilbert, 1989; Larsson et al., 2004).

Van Toller et al. (1985) zeigte für 10 verschiedene Duftstoffe in einer Probandengruppe zwischen 20 und 80 Jahren eine altersabhängige Erhöhung der Riechschwelle. Stuck et al. (2006) stellten ebenfalls eine gesteigerte Riechschwelle bei älteren ProbandInnen fest. Allerdings ergaben sich wiederum keine signifikanten Unterschiede bei überschwelligen Tests,

wie der Diskrimination, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Schiffman und Pasternak (1979).

Auch was die hedonische Bewertung der Düfte betrifft, scheinen sich die verschiedenen Altersgruppen duftabhängig zu unterscheiden. So gefiel zum Beispiel den ProbandInnen in einer Studie von Wysocki und Gilbert (1989) Rosenduft, nicht jedoch Androstenon mit Beginn der 7. Lebensdekade immer weniger.

Ein möglicher Kompensationsmechanismus eines altersabhängigen Riechverlusts liegt in der Erweiterung des Spektrums wahrgenommener Substanzen mit zunehmendem Alter. Rawson et al. untersuchten die Anzahl an Substanzen, auf welche ORN von jüngeren und älteren ProbandInnen reagierten und stellten eine größere Breite bei älteren ProbandInnen fest (Rawson et al., 1998). Ähnliches legen auch die Ergebnisse von Verbeurgt et al. (2014) nahe, welcher eine Hochregulierung der Genexpression bestimmter ORN-Genloci mit zunehmendem Alter beobachtete.

Im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchungen mittels Olfaktometer zeigten sich für die OERP altersabhängige Veränderungen der Latenzen und Amplituden. Insbesondere waren in bisherigen Forschungen längere n1-Latenzen und kleinere N1- und P2-Amplituden zu beobachten (James Evans et al., 1995; Hummel et al., 1998; Morgan et al., 1999; Stuck et al., 2006). Die veränderte kortikale Verarbeitung von Duftreizen wird auch in der topografisch veränderten Verteilung der OERP deutlich – in vielen Studien vor allem in Form verkleinerter Amplituden in Ableitung Cz bei steigendem ProbandInnen-Alter (Bhatnagar et al., 1987; Murphy et al., 1994; Yousem et al., 1999; Stuck et al., 2006).

Die Erforschung der Gründe für eine altersabhängige Verminderung der Riechfähigkeit zieht verschiedene Aspekte in Betracht. So ist z.B. ein Aspekt das mit steigendem Alter vermehrte Auftreten den Geruchssinn beeinflussender Defekte bzw. Erkrankungen wie z.B. die chronische Rhinosinusitis, chronische Infektionen, die Polyposis nasi, Exposition gegenüber Xenobiotika und die verminderte mukoziliare Clearance (Edelstein, 1996; Settipane, 1996). Hinzu kommt die altersbedingte Atrophie der Nasenschleimhaut u.a. durch den verminderten mukosalen Blutfluss. Die verminderte Elastizität der knöchernen und knorpeligen Strukturen der Nase und der verminderte nasale Luftstrom im Alter zählen ebenfalls zu den möglichen Gründen für eine altersabhängige Minderung des Riechvermögens (Meurman, 1950; Liss und Gomez, 1958; Somlyo und Somlyo, 1968; Bende, 1983). Veränderungen der Lamina cribrosa mit zunehmendem Lebensalter im Sinne einer Verengung und Verminderung der Anzahl der Durchtrittslöcher für die Filae olfactoriae, sowie einer Verdickung der Lamina stehen im Verdacht, zu einer Nervenfaserkompression und somit zu einer Verschlechterung der Riechfähigkeit zu führen (Krmpotić-Nemanić, 1969; Kalmey et al., 1998; Krmpotić-Nemanić et al., 1998; Ganjaei et al., 2019).

Einen weiteren häufig in Betracht gezogenen Aspekt stellt die altersabhängige Veränderung des Neuroepithels dar. So zeigt sich mit zunehmendem Alter eine verminderte Anzahl an Rezeptoren, ein insgesamt verschmälertes, flacheres Epithel und eine vermehrte Anreicherung von Pigmentgranula in den Stüzzellen der Riechschleimhaut (Naessen, 1971; Nakashima et al., 1985; Kondo et al., 2020). Auch manifestiert sich vermutlich aufgrund inflammatorischer Prozesse mit zunehmendem Alter eine stetige Umwandlung von olfaktorischem Epithel in respiratorisches Epithel (Kolmer, 1927; Kolmer und Lauber, 1936). Während das fetale OE kapillarisiert, zellreich und kontinuierlich die Schleimhaut der oberen Nasenhöhle bedeckt, weist das adulte OE keine solche Kapillarisation auf, ist weniger zellreich, diskontinuierlich verteilt und inselartig von respiratorischem Epithel umgeben (Naessen, 1971; Nakashima et al., 1984; Paik et al., 1992; Féron et al., 1998).

Die Atrophie von Bulbus und Tractus olfactorius mit steigendem Lebensalter scheint ebenfalls Einfluss auf das Riechvermögen zu haben. Beschrieben wird nicht nur eine Volumenabnahme mit steigendem Alter, sondern auch eine Verminderung der Schichtenanzahl, v.a. der für die Verschaltung bedeutsamen glomerulären Schichten und eine Verminderung der für die Verschaltung relevanten Mitralzellzahl (Smith, 1941; Bhatnagar et al., 1987; Meisami et al., 1998; Yousem et al., 1998; Kondo et al., 2020). Zahlreiche Studien bestärken allerdings die Hypothese, dass es sich bei den Volumenänderungen des Bulbus olfactorius (*olfactory bulb* OB) eher um eine Konsequenz als um eine Ursache eines möglichen Riechverlustes handelt. So zeigte sich bei verstärktem Riechtraining eine Zunahme des OB-Volumens bzw. bei Riechverlust nach Trauma oder Infektion eine Abnahme des OB-Volumens (Hinds und McNelly, 1981; Rombaux et al., 2009; Rombaux et al., 2012; Whitcroft et al., 2017).

Die letzte übergeordnete Struktureinheit des olfaktorischen Systems, die Großhirnrinde, zeigt ebenfalls altersabhängige Veränderungen in den Arealen, welche mit der Verarbeitung olfaktorischer Reize in Verbindung stehen (Kemper, 1994). Segura et al. erbrachten 2013 Belege für Veränderungen der rechten Amygdala und bilaterale Volumenminderungen der grauen Materie in perirhinalen und entorhinalen Cortices, korrelierend mit verminderten UPSIT-Ergebnissen (Segura et al., 2013)(siehe 2.2.1 Übersicht).

Auch für nasal applizierte, trigeminale Reize zeigte sich in verschiedenen Studien eine gewisse Altersabhängigkeit. Bei Stevens et al. nahmen ProbandInnen höheren Alters im Vergleich zu jüngeren ProbandInnen die gleichen Konzentrationen an CO₂ als weniger intensiv wahr (Stevens et al., 1982). Auch eine höhere Wahrnehmungsschwelle für CO₂ konnte in Abhängigkeit vom Alter festgestellt werden (Stevens und Cain, 1986).

Trigeminale ERP sind vor allem auf Potenziale der A- δ -Fasern des N. trigeminus zurückzuführen (Harkins und Chapman, 1976; Hummel et al., 1994). Die Anzahl der myelinisierten A- δ -Fasern nimmt mit dem Alter ab (Ochoa und Mair, 1969; Kenshalo, 1986). Die Messung kleinerer ERP-Amplituden auf trigeminale Reizung verbunden mit einem

höheren Lebensalter (Hummel et al., 1998) ist vermutlich gekoppelt an diese abnehmende Anzahl an myelinisierten A- δ -Fasern.

Die meisten Studien legen nahe, dass der Riechverlust in starkem Zusammenhang mit neurodegenerativen Prozessen und einem generellen Alterungsprozess steht (Mazzatenta et al., 2016).

2.3.2 Geschlechtsabhängige Unterschiede

Zu einer der größten Studien, welche sich mit alters- und auch geschlechtsabhängigen Unterschieden bezgl. der Riechfähigkeit beschäftigten, zählt der „National Geographic Smell Survey“ (Wysocki und Gilbert, 1989). Diese liefert Belege dafür, dass Frauen u.a. höhere Werte in Identifikationstests erreichen, aber auch Düfte als intensiver einstufen und ihr eigenes Riechvermögen durchschnittlich höher bewerten als Männer. Die Intensitätsbeurteilung zeigt hierbei auch eine Abhängigkeit vom Alter der ProbandInnen und dem jeweils gewählten Duftstoff. Ebenso zeigen die hedonischen Bewertungen geschlechts-, aber auch duftstoff- und altersabhängige Unterschiede.

Untersuchungen von Yousem et al. zeigten eine geringere Schwelle und ein gesteigertes Identifikationsvermögen bei Frauen im Vergleich zu Männern in nahezu allen Altersgruppen (Yousem et al., 1999). Zudem zeigte sich in ihrer fMRT-gestützten Studie eine gesteigerte kortikale Aktivierung bei Frauen, die bestimmten Duftstoffen exponiert waren.

In einer Studie von Hummel et al. (2007) wurden vor allem höhere SDI-Werte der Frauen im Vergleich zu den Männern gemessen, wobei sich dieser Effekt altersabhängig nur in den Gruppen „16 - 35 Jahre“ und „36 bis 55 Jahre“, nicht aber in der jüngeren (<16 Jahre) oder älteren (>55 Jahre) Gruppe signifikant zeigte.

Auch bei Sorokowski et al. zeigten sich signifikant höhere Werte der Frauen bei Testung der Schwelle, der Diskrimination und der Identifikation (Sorokowski et al., 2019). Andere Studien zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen ProbandInnen bei überschwelligen Tests und belegten nur einen Unterschied bei der Testung der Riechschwelle (Hummel et al., 1998; Laska, 2001; Frasnelli und Hummel, 2003; Stuck et al., 2006; Schubert et al., 2018).

Für trigeminale Reize stellten Stuck et al. (2006) eine niedrigere Wahrnehmungsschwelle bei Frauen im Vergleich zu Männern fest.

In der Übersicht zeigt sich, dass die Ergebnisse der verschiedenen bereits existierenden Studien zwar recht heterogen sind, jedoch ein allgemeiner Trend zu besseren Ergebnissen bei Frauen in Riechtests erkennbar ist.

3 Methodenteil

3.1 Studienablauf

Der Studienablauf setzte sich aus zwei Abschnitten zusammen, die beide am selben Tag durchgeführt wurden. Der erste Abschnitt bestand in der Befragung mithilfe eines Anamnesebogens und der psychophysiologischen Testung der ProbandInnen mittels „Sniffin' Sticks“. Konnten auf Basis dieser beiden Untersuchungen die ProbandInnen in die Studie eingeschlossen werden, folgte zur Vorbereitung des zweiten Teils der Studie die Einübung des velo-pharyngealen Verschlusses am Oszilloskop. Im zweiten Abschnitt erfolgte dann die elektrophysiologische Testung. Bei dieser wurden den ProbandInnen verschiedene Düfte präsentiert unter Registrierung der jeweiligen Reizantworten an Riechschleimhaut (EOG/NMP) und Kopfhaut (EEG). Im Durchschnitt dauerte die Studienteilnahme 1,5 h. Die Teilnehmenden erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

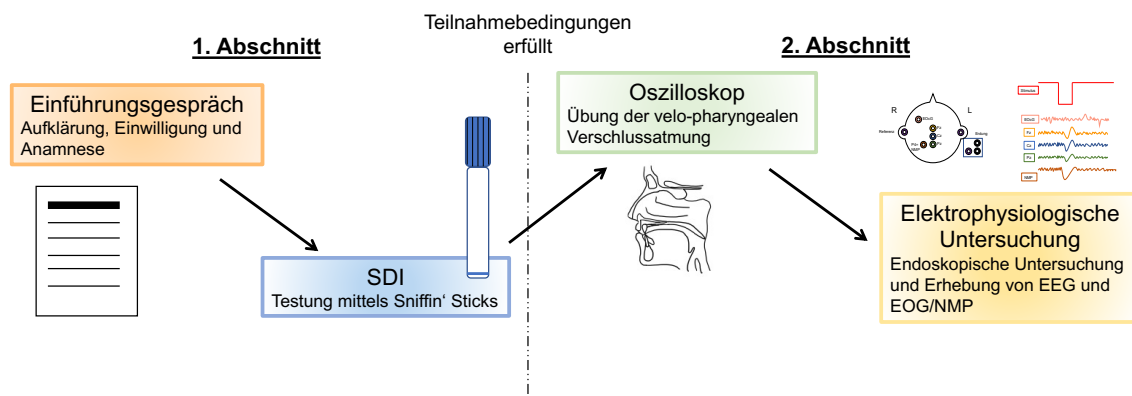


Abbildung 11 Schematische Darstellung des Ablaufs der Untersuchung. Im ersten Abschnitt wird die Erfüllung der Teilnahmebedingungen sichergestellt. Erst dann folgt der zweite Abschnitt.

3.2 Akquise, Teilnahmebedingungen und Ethik

Die TeilnehmerInnen der Studie wurden durch Aushänge auf dem Gelände des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden im Zeitraum 2019 bis 2020 und an öffentlichen Aushangstellen in der unmittelbaren Umgebung akquiriert. Auf diese Weise wurden 82 ProbandInnen für die Studie gewonnen, von denen 73 in die Studie eingeschlossen werden konnten. Die Teilnehmerzusammensetzung bestand aus zwei Altersgruppen: einer älteren Gruppe, deren TeilnehmerInnen über 50 Jahre alt waren und einer jüngeren Gruppe mit volljährigen unter 30-jährigen. Für die Gruppe der unter 30-jährigen konnten 15 männliche und 25 weibliche ProbandInnen rekrutiert werden. In der Gruppe der über 50-jährigen waren es 11 männliche und 22 weibliche Teilnehmerinnen.

Die Studientauglichkeit wurde anhand der Angaben im Anamnesebogen festgestellt. Von der Studie ausgeschlossen wurden ProbandInnen, welche regelmäßig mehr als 5 Zigaretten pro Woche rauchten, da vor allem aktueller Zigarettenkonsum mit einem erhöhten Risiko für eine olfaktorische Dysfunktion in Verbindung steht (Ajmani et al., 2017). Außerdem wurde mittels Anamnese und einer kurzen nasalen Endoskopie eine Polyposis nasi, eine chronische Rhinosinusitis und sonstige Erkrankungen der Nase und Nasennebenhöhlen ausgeschlossen (Hummel, Seo et al., 2017; Nishijima et al., 2018)

Mittels Fragebogen wurde das Vorliegen neurodegenerativer Erkrankungen in der Familiengeschichte der ProbandInnen erfragt. ProbandInnen mit Mb. Parkinson oder Mb. Alzheimer wurden von der Studie ausgeschlossen (Marin et al., 2018).

Außerdem wurde auf wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen der Teilnehmenden geachtet und ProbandInnen mit z.B. rheumatoider Arthritis von der Studie ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium ergab sich aus der Testung mittels „Sniffin‘ Sticks“. ProbandInnen wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn ihr Testergebnis innerhalb der altersentsprechenden Norm lag (siehe 3.3.5 SDI).

Tabelle 1 Liste der Ein- und Ausschlusskriterien für ProbandInnen zur Teilnahme an der Studie.

<u>Einschlusskriterien</u>	<u>Ausschlusskriterien</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Freiwillige Teilnahme • Alter > 18 Jahren (je nach Altersgruppe jünger als 30 Jahre oder älter als 50 Jahre) • Guter Allgemeinzustand • Altersentsprechender SDI-Wert 	<ul style="list-style-type: none"> • Riechstörungen • Erkrankungen, die mit Riechstörungen einhergehen können (z.B. Polyposis nasi, Mb. Alzheimer) • Konsum von mehr als 5 Zigaretten pro Woche

Die ProbandInnen wurden vor der Teilnahme über den Studienablauf und die geltenden Datenschutzbestimmungen aufgeklärt. Sie willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein. Den ProbandInnen wurde außerdem die Anonymisierung ihrer Daten, sowie der vertrauliche Umgang mit selbigen erläutert. Auf ihr Widerspruchsrecht und den möglichen Abbruch der Studienteilnahme zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen wurden die Teilnehmenden ebenfalls hingewiesen. Die Studie fand unter Berücksichtigung der ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen nach Maßgabe der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes i.V.m. § 15 Abs. 4 Berufsordnung statt (Ethikantrag EK 359082016).

3.3 Psychophysische Riechtestung – „Sniffin‘ Sticks“

3.3.1 Allgemein

Vor der Untersuchung mittels Olfaktometer erfolgte zur objektivierten Einschätzung der Riechfähigkeit der ProbandInnen (Landis et al., 2003) eine Testung mittels „Sniffin‘ Sticks“ (Burghart Messtechnik GmbH, Holm, Deutschland). Hierbei handelt es sich um eine standardisierte psychophysische Untersuchung, welche in der Messung der Riechschwelle, der Diskriminations- und der Identifikationsfähigkeit besteht. Untersucht wird mit unterschiedlich intensiv und qualitativ duftenden Filzstiften. Ziel ist es, die Riechfähigkeit der Teilnehmenden in einen äquivalenten Zahlenwert, den SDI, zu übersetzen.



Abbildung 12 Burghart „Sniffin Sticks“ zur Untersuchung des Riechvermögens (aus „Produktkatalog für Riech- und Schmecktests zur Testung des Geruchs- und Geschmackssinns mit „Sniffin‘ Sticks & Taste Strips“, Seite 2, Burghart Messtechnik GmbH, Holm, Deutschland)

3.3.2 Schwellentest

Der erste Teil der „Sniffin‘ Sticks“-Testung besteht in der Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle.

Zu diesem Testabschnitt gehören 16 Stifte mit absteigender 2-Phenylethanol-Konzentration (PEA), von denen der intensivste Stift - Nummer eins - 4% PEA und der am wenigsten intensive Stift - Nummer 16 - 0,00012% PEA enthält. Den ProbandInnen werden die Augen verbunden. In annähernd gleichbleibendem Abstand werden dann nacheinander drei Stifte unter die Nase der ProbandInnen gehalten. Zwei dieser Stifte sind ohne und ein Stift mit PEA-Duft. Die ProbandInnen müssen nun nach dem „forced choice“-Prinzip entscheiden, welcher Stift der „nach Rose“ duftende ist.

Mittels eines bestimmten Schemas mit mal auf- und mal absteigender Konzentration des Duftstoffs – einem so genannten „single staircase“-Vorgehen - wird die Riechschwelle (Zahlenwert zwischen 1 und 16) ermittelt.

Als Wendepunkt ist in diesem Schema der Zahlenwert des Stiftes definiert, der bei Konzentrationsaufstieg zweimal aufeinanderfolgend richtig zugeordnet wurde. Bei einem Konzentrationsabstieg entspricht der Wendepunkt dem Zahlenwert des Stiftes, der einmalig falsch zugeordnet wurde. Die Wendepunkte der letzten 4 Abschnitte wurden gemittelt und das Ergebnis als Riechschwelle der ProbandIn notiert.

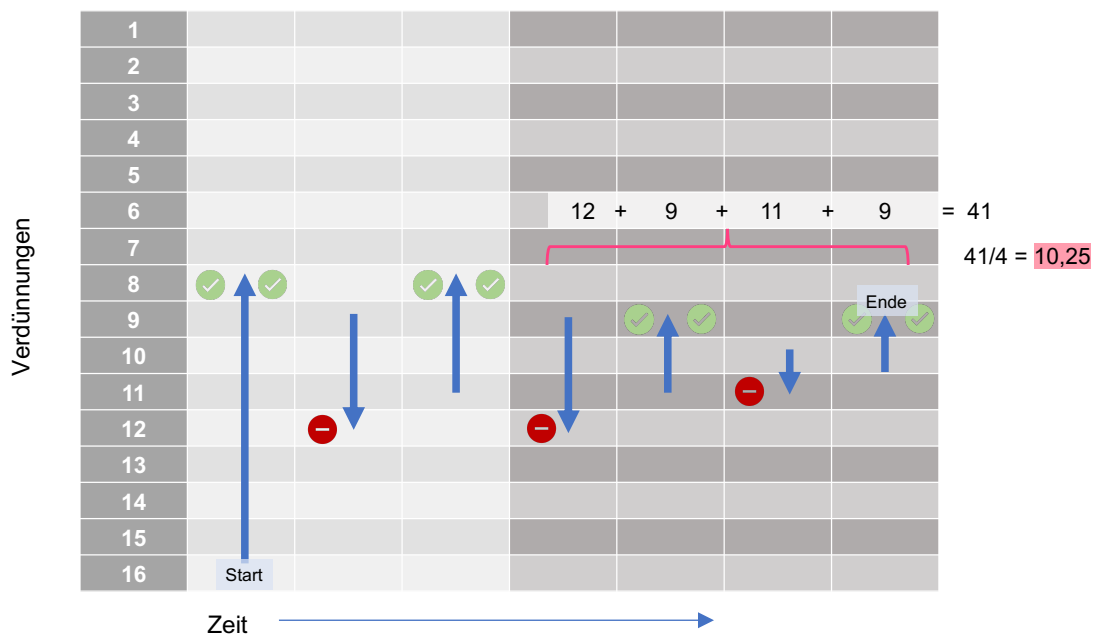


Abbildung 13 Schematische Darstellung des Ablaufs einer Bestimmung der Riechschwelle mit den „Sniffin‘ Sticks“. Begonnen wird bei der niedrigsten Konzentration (16) und dann solange gesteigert, bis der/die ProbandIn zwei Stifte einer Konzentration richtig identifiziert. Dann wird bei der nächstniedrigeren Konzentration fortgefahren. Die Wendepunkte der letzten 4 Abschnitte werden gemittelt und ergeben die Riechschwelle der ProbandIn.

3.3.3 Diskriminationstest

Ziel dieses Testabschnitts ist die Bestimmung der Fähigkeit zur Unterscheidung verschiedener Düfte. Der Test besteht aus insgesamt 48 Stiften, welche in 16 Dreiergruppen aufgeteilt sind. Jeweils zwei Stifte einer Dreiergruppe enthalten den gleichen Duftstoff, der dritte Stift enthält einen meist ähnlich, aber dennoch anders riechenden Duft. Die Konzentration der Duftstoffe ist hier so gewählt, dass sie deutlich oberhalb der Wahrnehmungsschwelle gesunder Teilnehmender liegt und somit alle Düfte auch von ProbandInnen mit erhöhter Schwelle wahrgenommen werden sollten.

Auch bei diesem Testabschnitt werden den ProbandInnen die Augen verbunden und nacheinander alle drei Stifte jeweils einer Reihe von 1 bis 16 unter die Nase gehalten. Nach

jeder Reihe muss sich der/die Teilnehmende entscheiden, welcher Stift anders als die anderen beiden riecht. Je nach Anzahl richtig identifizierter Düfte wird auch hier ein Punktwert zwischen 0 und 16 vergeben.

3.3.4 Identifikationstest

Der dritte Teil der Untersuchung besteht in der Erfassung der Identifikationsfähigkeit. Hierzu stehen 16 Stifte mit unterschiedlichen Gerüchen zur Verfügung. Auch hierbei handelt es sich um überschwellige Duftkonzentrationen.

Die Teilnehmenden erhalten 16 Tafeln mit jeweils vier verschiedenen farbigen Abbildungen mit darunter stehenden Beschreibungen. Zu jedem Duftstift gehört genau eine Tafel. Die Aufgabe der ProbandIn besteht darin, den richtigen unter den vier vorgeschlagenen Düften auszuwählen. Je nach Anzahl richtiger Identifikationen wird eine Punktzahl von 0 bis 16 vergeben.

3.3.5 SDI

Bei dem SDI-Wert handelt es sich um ein Akronym der drei Untertests:

Schwelle, Diskrimination und Identifikation.

Er errechnet sich aus der Summe der drei Einzelwerte und ergibt eine Zahl zwischen 1 und 48. Liegt der SDI-Wert über der Mindestpunktzahl der jeweiligen Altersgruppe ist diese Teilnahmebedingung erfüllt und die ProbandInnen können am zweiten Studienteil, der elektrophysiologischen Untersuchung, teilnehmen. Bei den Grenzwerten der Altersgruppen wird keine Unterscheidung der Geschlechter berücksichtigt. Die Grenzwerte orientieren sich an einer großen Studie von 2007 mit über 3000 TeilnehmerInnen (Hummel et al., 2007).

Tabelle 2 Übersicht der unteren SDI-Grenzwerte für Normosmie verschiedener Altersgruppen basierend auf Daten einer Studie von Oleszkiewicz et al. aus dem Jahr 2019.

<u>Altersgruppe</u>	<u>Unterer Grenzwert für Normosmie</u> (entspricht der 10. Perzentile der Normalbevölkerung)
16 - 35-jährig	31
36 – 55-jährig	29
Über 55-jährig	19

ProbandInnen, die einen SDI unterhalb des jeweiligen Grenzwerts erreichten, wurden als hyposmisch eingestuft und eine Empfehlung zur Terminvereinbarung in der Riechsprechstunde des UKD ausgesprochen.

3.4 Elektrophysiologische Untersuchung

3.4.1 Vorbereitung

Zunächst wurde bei einer EEG-Elektrode das Probanden-Ende frei gelegt. Mit dieser EEG-Elektrode wurde über eine Verbindung aus Lötzinn mit einem ca. 8 cm langen Stück Silberdraht eine Messelektrode hergestellt. Diese Messelektrode wurde je nach erhaltener Leitfähigkeit für die Untersuchung mehrerer ProbandInnen verwendet. Die Oberfläche des Silberdrahts wurde mit einem Stück Schleifpapier aufgeraut und anschließend in einem NaCl-Bad mithilfe einer weiteren EEG-Elektrode und einer 5V-Batterie chloriert.

Vor jeder Untersuchung wurde die Leitfähigkeit der Nasenelektrode gesteigert, indem die bei der letzten Verwendung entstandenen Verunreinigungen mit Schleifpapier entfernt wurden. Außerdem wurde vor jeder Wiederverwendung eine neue Chlorierung durchgeführt. Der Silberdraht-Anteil der Elektrode erhielt für jede ProbandIn eine frische Isolierung aus aufgekochter 1%-iger Agar-Agar-Lösung und einem 0,6mm Teflonschläuchlein (Knecht und Hummel, 2004). Der Kontakt zwischen Schleimhaut und Messelektrode bestand über eine Agar-Agar-Brücke.

3.4.2 Rhinoskopische Untersuchung

Die Untersuchung der Nase wurde mithilfe eines Endoskops des Modells „Karl Storz 7230BVA, 4mm 30 °, Hopkins II Autoklav Sinuscope“ (Karl Storz SE & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland) durchgeführt. Ein erstes Mal wurden im Rahmen der Ausschlusskriterien beide Nasenseiten kurz untersucht, ein zweites Mal kurz vor der elektrophysiologischen Untersuchung zur genaueren Bestimmung der intranasalen Verhältnisse und um sich für eine anatomisch günstigere Seite für die Positionierung der Nasenelektrode zu entscheiden. Zum Beispiel sollten auf der entsprechenden Seite die Nasenmuscheln gut einsehbar sein.

3.4.3 Olfaktometer

Für die elektrophysiologische Untersuchung wurde das Olfaktometer OM6b der Firma Burghart Messtechnik GmbH (Holm) mit dazugehöriger Software in der Version 4.5.2 verwendet. Über insgesamt 10 Napfelektroden wurden die ProbandInnen an den EEG-Verstärker angeschlossen. Die Platzierung der Elektroden erfolgte nach dem internationalen 10-20-System (siehe Schemazeichnung). Zur Vermeidung zu starker Artefakte wurden drei Referenzelektroden platziert – zwei an den Ohrläppchen und eine auf dem Nasenrücken

kontralateral der Nasenelektrode (Kobal, 1981). Zwei Mastoidelektroden dienen als Erdung. Vertikale Augenbewegungen wurden über die Elektrode oberhalb des linken Auges registriert, um bei der Auswertung überlagernde Potenziale im Sinne von Artefakten herausfiltern zu können.

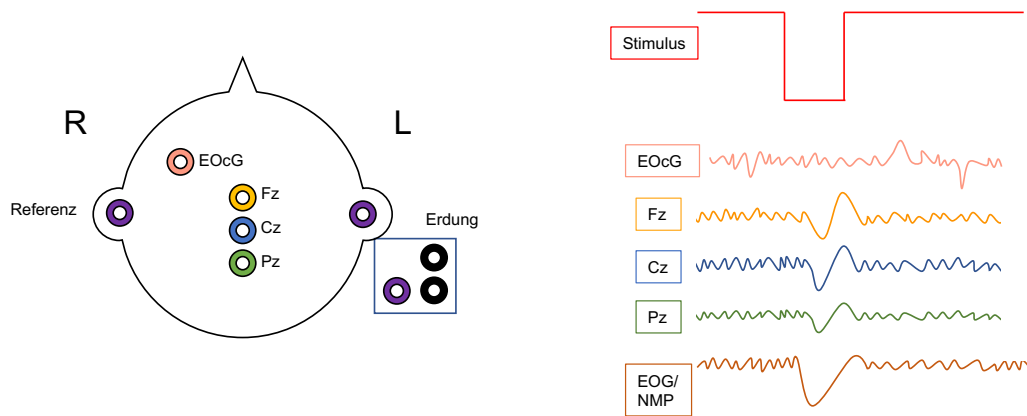


Abbildung 14 Schematisierte Darstellung der Reizableitung. Zur Registrierung einer möglichen Signalüberlagerung durch Augapfelbewegungen wird eine Elektrode über dem rechten Auge angebracht (EOcG = Elektrooculogramm). Zur Minderung von allgemeinen Signalüberlagerungen werden drei Referenzelektroden (an beiden Ohrläppchen und an den Nasenrücken kontralateral der Elektrode) geklebt. Das NMP=negative Mukosapotenzial bzw. EOG=Elektroolfaktogramm wird direkt von der Nasenschleimhaut abgeleitet. Jeweils eine Erdung wird auf den Mastoidelektroden befestigt. Die rechte Abbildung zeigt schematisch die registrierten Signale.

Die jeweilige Hautstelle wurde zuvor mithilfe einer Waschpaste (Skin pure, Nihon Koden, Tokyo, Japan) gründlich von Fettresten gereinigt und anschließend die Elektroden über ein Elektrodengel (SAC2, Spes Medica, Electrode Cream, Genua, Italien) befestigt.

Zur Verhinderung einer akustischen zentralen Beeinflussung des EEGs durch z.B. Klickgeräusche beim Einsetzen des Stimulus wurden den ProbandInnen Kopfhörer mit angeschlossenem „White Noise“, einem dauerhaften niederfrequenten Rauschen von ca. 85 dB aufgesetzt (Leopold et al., 2000).

Zum Schluss wurde die Nasenelektrode oberhalb der mittleren Nasenmuschel in Kontakt zur Schleimhaut positioniert und unter endoskopischer Sicht die korrekte Lage kontrolliert. Nach Positionierung wurde die Elektrode über ein modifiziertes Brillengestell fixiert.

Der Duftschauch des Olfaktometers wurde in dasselbe Nasenloch gelegt wie zuvor die Nasenelektrode. Zur abschließenden Lagekontrolle der Elektrode wurde noch das empfangene Signal am Computer beurteilt und ggf. eine Optimierung der Elektrodenposition vorgenommen.

3.4.4 Erhebung von EEG und EOG

Die Erhebung von EEG und EOG dauerte ca. 20 Minuten. Die ProbandInnen wurden gebeten über die Dauer der gesamten Messung die zuvor einstudierte velo-pharyngeale Verschluss-Atmung anzuwenden. Bei dieser wird durch einen Verschluss des weichen Gaumens ausschließlich durch den Mund ein- und ausgeatmet.

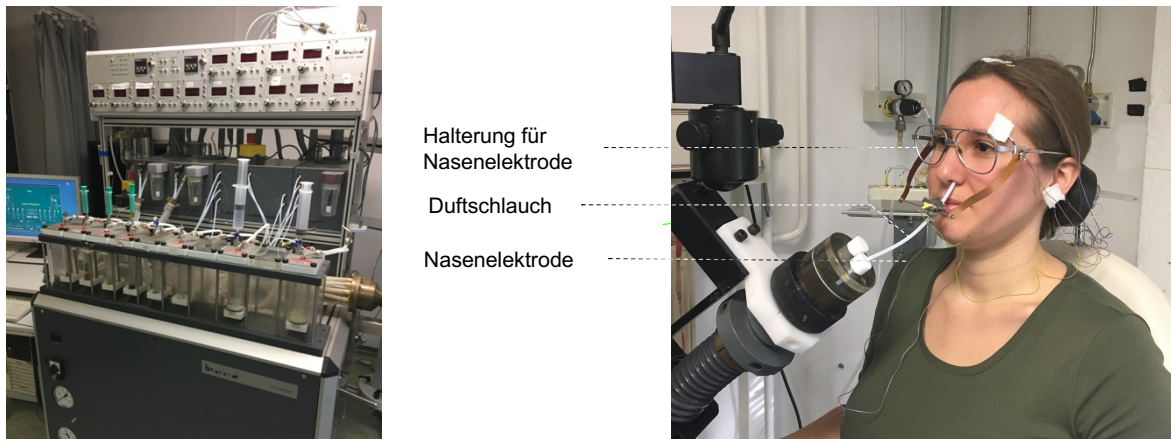


Abbildung 15 links: Fotodokumentation des Olfaktometers mit Computer. rechts: Fotodokumentation Probandin mit EEG- und Nasenelektrode, Elektrodenhalterung und Duftschlauch.

Überprüft wurde die Effektivität der ProbandInnen bei der Anwendung dieser Technik durch einen Oszillographen, welcher durch die Nase kommende Luftströme durch einen Kurvenausschlag anzeigte. Durch diese spezielle Atemtechnik soll ein Luftstrom am Ort der Ableitung mit der Nasenelektrode vermieden und somit ebenfalls mechanische Artefakte minimiert werden (Kobal, 1981).

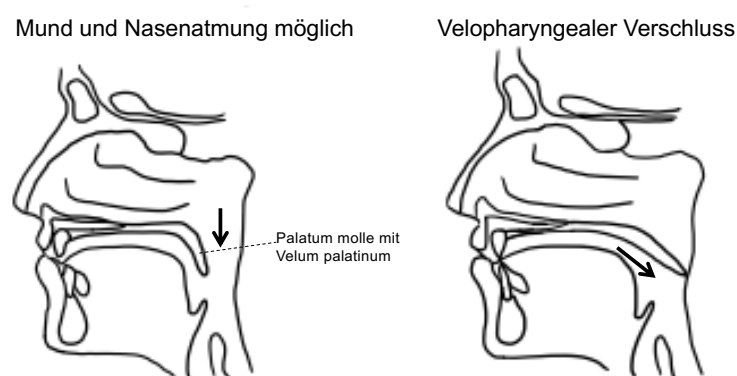


Abbildung 16 Schematische Darstellung der velo-pharyngealen Verschlussatmung (modifiziert nach Thesen und Murphy (2001))

Einer bestimmten Sequenz folgend wurden während der Messung zwei verschiedene Duftreize (PEA, H₂S) und ein trigeminaler Reiz (CO₂) appliziert.

Eine Sequenz beinhaltete insgesamt 50 reizassoziierte Ableitsegmente. Diese setzten sich zusammen aus 20 PEA-, 20 H₂S- und 10-CO₂-Ableitsegmenten.

Die Reizlatenz lag bei 500ms, die Reizdauer ebenfalls bei 500ms. Das Interstimulusintervall bewegte sich in einem Rahmen zwischen 17 und 23s um eine Gewöhnung zu vermeiden (Welge-Lüssen, 1999). Die verschiedenen Reize wurden in einer für die ProbandInnen nicht vorhersehbaren Reihenfolge abgespielt.

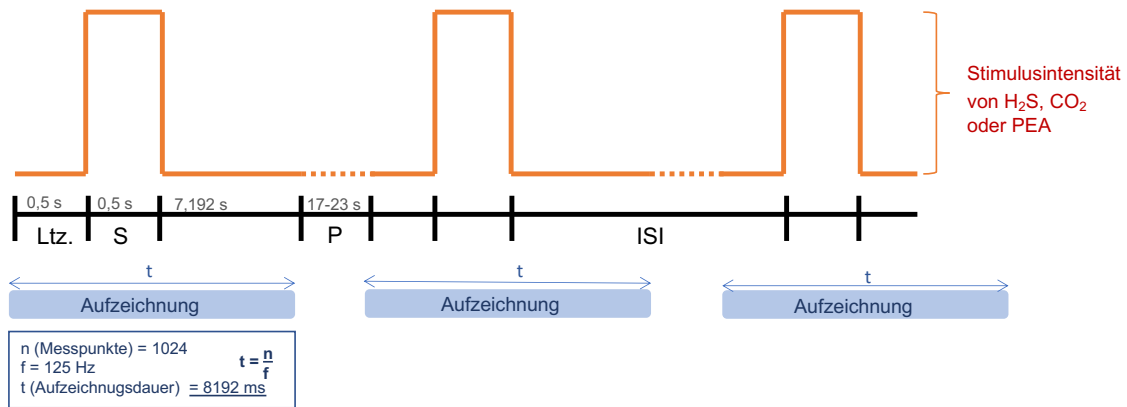


Abbildung 17 Schematische Darstellung zweier Ableitsegmente einer Sequenz. Die Aufzeichnung beginnt mit der Stimulus-Latenz (Ltz.) von 0,5 s (Sekunden). Darauf folgt ein nahezu rechteckiger Stimulus (S) für 0,5 s. 7,192s nach Stimulus-Ende endet die Aufzeichnung. Es folgt eine Pause, die zwischen 17 und 23 s variiert. Dann beginnen eine neue Aufzeichnung und Stimulation. ISI = Interstimulusintervall; Aufzeichnung = Zeitraum, der registriert wurde (entspricht 1024 Messpunkten bei einer Frequenz von 125 Hz).

Die Abtastfrequenz lag bei 125Hz mit 1024 Messpunkten und einer resultierenden Messzeit pro Segment von 8192 ms.

3.4.5 Hedonische Bewertung und Intensität

Im Anschluss an die Reizung sollten die ProbandInnen mithilfe einer numerischen Analogskala von 1 bis 10 erst angeben, wie intensiv sie die einzelnen Reize (PEA, H₂S und CO₂) wahrgenommen haben und anschließend wie angenehm sie diese fanden. Dabei stand 1 für kaum wahrnehmbar bzw. sehr unangenehm und 10 für sehr intensiv bzw. sehr angenehm.

3.5 Verwendete Duftstoffe und Gasgemische

Verwendet wurden zwei olfaktorische und ein trigeminaler Stimulus.

Tabelle 3 Übersicht zu verwendeten olfaktorischen und trigeminalen Reizstoffen mit Konzentration.

Klasse	Duftstoff (Konzentration)	Beschreibung für ProbandIn
Klasse 1 (olfaktorisch)	PEA – 2-Phenylethanol (40%) (CAS 60-12-8, Sigma-Aldrich Chemistry, Steinheim, Deutschland)	Rosen / Blumen
Klasse 2 (olfaktorisch)	H ₂ S – Schwefelwasserstoff (5 ppm) (Air Liquide, Ottendorf-Okrilla)	Schwefel / faule Eier
Klasse 3 (trigeminal)	CO ₂ – Kohlenstoffdioxid (50%) (Air Liquide, Ottendorf-Okrilla)	Sprudelwasser

PEA wurde als eher angenehmer, rosenähnlicher Duft für die olfaktorische Reizung gewählt, H₂S im Kontrast als eher unangenehmer Duft, der an faule Eier erinnert. Beide Düfte gelten als wenig trigeminal reizend und ermöglichen so relativ reine Elektroolfaktogramme ohne starke trigeminale Überlagerung.

CO₂ ist im Gegensatz nahezu ausschließlich trigeminal reizend (Hummel et al., 2018).

Die Verdünnung der Duftstoffe (siehe 3.4.3 Olfaktometer) erfolgte unmittelbar und standardisiert im Rahmen der Olfaktometrie.

3.6 Auswertung und verwendete statistische Verfahren

Die Auswertung der Rohdaten erfolgte mithilfe des Programms Epevaluate 4.2.2. Kobal, Erlangen. Zur Artefaktminimierung wurde ein Tiefpassfilter von 15 Hz eingestellt. Bei der Auswertung im Programm kodierte die Abszisse die Zeit in Millisekunden und die Ordinate die Spannung in Mikrovolt. Unter Beachtung des Einflusses vertikaler Augenbewegungen wurden Potenzialüberlagerungen, die durch die Augen-Elektrode registriert wurden, als Artefakte gewertet und ab einer Amplitude von größer 50 µV von der Mittelung ausgenommen. Ebenso wurden während der Untersuchung registriertes Husten oder Niesen der ProbandInnen oder sonstige größere Störungen der Untersuchung vom Untersucher in einem Protokoll notiert und im nachhinein als Artefakt gewertet. Nach Auswahl möglichst artefaktfreier Aufzeichnungen, wurden mithilfe der „average“-Funktion Mittelungen aller Antworten sortiert nach Klasse und registrierender Elektrode erstellt. Es ergaben sich 12 Mittelungen je Proband. Lagen nach dem Ausschluss von Artefakten mindestens 3 Aufzeichnungen zur Mittelung vor (Lapid und Hummel, 2012), wurden in den Mittelungen, wenn möglich, Amplituden und Latenzen der Potenziale markiert.

Bezüglich der Mittelung der von der Nasenelektrode registrierten Potenzialänderungen, wurde eine eindeutige Negativierung des Potentials als Reizantwort der Nasenschleimhaut gewertet und je nach Stimulus als EOG oder NMP.

Die Reizantwort wurde im EOG/NMP mit drei Kurvenpunkten markiert (siehe Abbildung 7):

- P1 als Amplitude zu Beginn der Reizantwort zum Zeitpunkt p1,
- N1 als maximale negative Amplitude während der Reizantwort zum Zeitpunkt n1 und
- P2 als Rückkehr zum Ruhepotential zum Zeitpunkt p2.

Im OERP wurden vier Kurvenpunkte markiert (siehe Abbildung 6):

- P1 als Beginn der Reizantwort zum Zeitpunkt p1,
- N1 als Amplitude des ersten, negativen Wendepunkts der Kurve zum Zeitpunkt n1,
- P2 als Amplitude des zweiten, positiven Wendepunkts zum Zeitpunkt p2 und
- N2 als Rückkehr zum Ruhepotential.

Die Koordinaten der markierten Punkte, welche stellvertretend für die Potenzial-Werte in Millivolt und Millisekunden stehen, sowie die Kurven der Mittelungen wurden unabhängig voneinander gespeichert. Die die Koordinaten enthaltende Datei wurde mit einem Programm (Labum, Hummel, Dresden) zur Vorbereitung auf die Umwandlung in eine Excel-Tabelle formatiert. Hierzu mussten als Zwischenschritt mit einem Textverarbeitungsprogramm von Microsoft (Editor, Microsoft, Redmond, WA, USA) noch einige Leerzeichen hinzugefügt werden. Aus den in der Excel-Tabelle nun gut analysierbaren gespeicherten Koordinaten wurden die Latenzen (Reizbeginn bis P1 entspricht $l-p1$), die Amplituden ($IP1-N1I$), sowie die Dauer der Reaktionen ($p2-p1$) bestimmt. Die fertige Excel-Tabelle wurde um die aus der Anamnese erhobenen Informationen ergänzt.

Zur statistischen Auswertung der gewonnenen und vorverarbeiteten Daten wurde die Statistiksoftware SPSS (SPSS Statistics 27, IBM, Armonk, New York City, USA) verwendet. In Chi-Quadrat-Tests wurden Häufigkeiten der registrierten CSERP bzw. EOG/NMP bezüglich der Gruppen (weiblich/männlich, alt/jung) verglichen. T-Tests für unabhängige Stichproben in Verbindung mit Levene-Tests für Varianzhomogenität wurden zur Bestimmung von Gleichheit bzw. Ungleichheit einzelner Parameter in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit (weiblich/männlich, alt/jung) genutzt.

PhD Cagdas Guducu, von der Abteilung für Biophysik der medizinischen Fakultät der Dokuz Eylul Universität in Izmir (Türkei), analysierte zudem Änderungen im Frequenzmuster der gewonnenen Signale, im Sinne einer nicht-phasenverriegelten Zeit-Frequenzanalyse (siehe Kapitel 2.2.6 Grundlagen der Zeit-Frequenz-Analyse). Die Ergebnisse dieser Analyse wurden ebenfalls mittels SPSS statistisch ausgewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Studiengruppe

Insgesamt konnten 73 ProbandInnen in die Studie eingeschlossen werden. Hiervon waren 40 unter 30 Jahre alt, darunter 25 weibliche und 15 männliche Teilnehmende. 33 ProbandInnen waren über 50 Jahre alt und bildeten die ältere Vergleichsgruppe. Unter ihnen waren 22 weibliche und 11 männliche TeilnehmerInnen.

Je nach untersuchtem Aspekt wurde dieselbe Grundgesamtheit bei der Auswertung nach Geschlecht („männlich“, „weiblich“) oder nach Altersgruppenzugehörigkeit („jung“ < 30 Jahre, „alt“ > 50 Jahre) aufgeteilt. Tabelle 4 und Tabelle 5 zeigen die genaue Alters- und Geschlechterstruktur innerhalb der Gruppen.

Tabelle 4 Altersstruktur der Teilnehmenden in Mittelwert und Standardabweichung aufgeteilt nach Altersgruppen.

Gruppen	Anzahl			Mittelwert (Alter in Jahren)	Standardabweichung
	gesamt	männlich	weiblich		
jung	40	15	25	22,6	2,1
alt	33	11	22	61,7	7,8

Die Altersspanne reichte insgesamt von 19 bis 78 Jahren.

Tabelle 5 Altersstruktur der Teilnehmenden in Mittelwert und Standardabweichung aufgeteilt nach Geschlecht. Standardabweichung und Alter sind im Mittel in beiden Gruppen nah beieinander.

Gruppen	Anzahl			Mittelwert (Alter in Jahren)	Standardabweichung
	gesamt	alt	jung		
männlich	26	11	15	38,9	19,8
weiblich	47	22	25	41,0	20,8

Die Körpergröße der Teilnehmenden lag im Bereich von 148 cm bis 193 cm und war im Mittel bei 172 cm. Das Körpergewicht der Teilnehmenden lag durchschnittlich bei 68,9 kg und in einem Bereich von 47 kg bis 117 kg (BMI durchschnittlich 23 kg/m²).

Unter den Teilnehmenden befanden sich 5 RaucherInnen (>1 und <5 Zigaretten pro Woche), davon ein junger Mann, eine junge Frau, ein älterer Mann und zwei ältere Frauen.

4.2 SDI

Die mittels „Sniffin‘ Sticks“ erhobenen SDI-Werte wurden unter den Gruppen „jung“ und „alt“ sowie „weiblich“ und „männlich“ verglichen. Hierzu wurde zunächst auf Varianzhomogenität (Levene-Test) geprüft und anschließend entsprechend den Ergebnissen ein zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die zugrunde liegenden Mittelwerte und Standardabweichungen zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6 Ergebnisse der SDI-Testung mittels „Sniffin‘ Sticks“ in Mittelwerten und Standardabweichungen. Aufteilung derselben Grundgesamtheit einmal nach Altersgruppenzugehörigkeit und einmal nach Geschlechtergruppenzugehörigkeit.

Gruppen	Parameter	Mittelwert	Standardabweichung
jung	SDI	36,4	3,6
	S	8,8	2,4
	D	13,8	1,4
	I	13,8	1,3
alt	SDI	33,0	4,1
	S	7,5	2,1
	D	12,3	1,8
	I	13,1	1,5
weiblich	SDI	35,3	3,8
	S	8,6	2,4
	D	13,3	1,7
	I	13,4	1,3
männlich	SDI	34,0	4,8
	S	7,5	2,1
	D	13,0	1,8
	I	13,5	1,7

4.2.1 SDI und Alter

Die Gruppen „jung“ und „alt“ zeigten deutliche Unterschiede im Mittelwertvergleich der SDI-Werte. Die ProbandInnen der Altersgruppe „jung“ erzielten im Mittel in allen drei Kategorien – Schwelle, Diskrimination und Identifikation – höhere Werte als die, der älteren Vergleichsgruppe. Am größten war die Effektstärke für den SDI-Gesamtwert und den Diskriminationswert (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 Übersicht über Signifikanz p und Effektstärken (Cohens d und Hedges g) für die Mittelwertvergleiche der SDI-Testergebnisse (SDI-Wert, Schwellenwert, Diskriminationswert, Identifikationswert). Verglichen wurden die Mittelwerte dieser Parameter von junger und alter Teilnehmergruppe. Für alle 4 Werte (SDI-, S-, D- und I-Wert) ergab sich im Levene-Test Varianzhomogenität unter den Gruppen ($p > 0,05$). Es zeigten sich signifikante Unterschiede mit mittelgradigen bis hohen Effektstärken in allen Kategorien.

Parameter	Signifikanz p Alpha = 0,05	Effektstärke d (Cohens d)	Effektstärke g (Hedges g)
SDI	<0,001	0,90	0,89
S	0,014	0,59	0,59
D	<0,001	0,95	0,94
I	0,048	0,47	0,47

Das Alter zeigte einen mittelgradigen Effekt auf die S-Werte ($0,8 > d > 0,5$) im Sinne erhöhter S-Werte bei niedrigerem ProbandInnenalter. Der Effekt der Altersgruppe auf den SDI-Gesamtwert sowie auf die Fähigkeit zur Duftunterscheidung war hochgradig ($d > 0,8$). Dieser zeigte sich in deutlich höheren SDI- und D-Werten bei jüngeren TeilnehmerInnen.

Der Alterseffekt bei den I-Werten war hingegen nur gering ($0,5 > d > 0,2$), zeigte sich allerdings ebenfalls in höheren Werten bei jüngeren TeilnehmerInnen. Abbildung 20 zeigt die Zusammenhänge zwischen den SDI-Werten und dem ProbandInnenalter als graphische Darstellung.

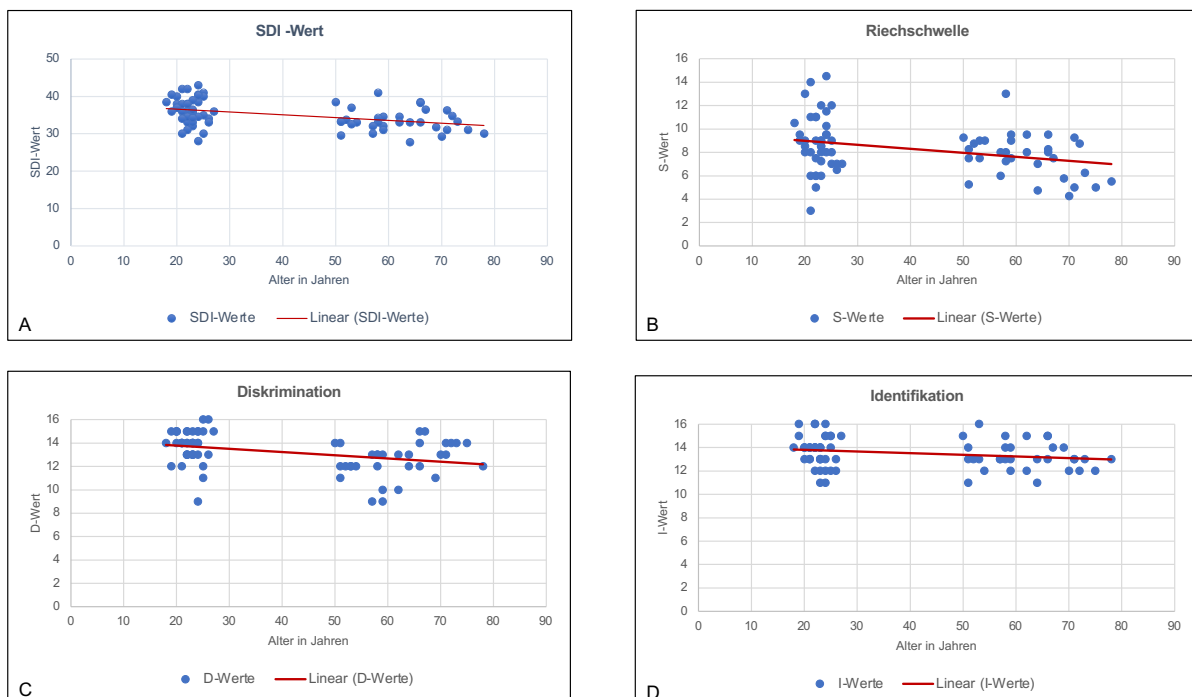


Abbildung 18 (A-D) Korrelation von SDI- (A), S- (B), D- (C) und I-Werten (D) und Alter. Die X-Achse markiert das Alter, während die Y-Achse den jeweiligen SDI-/S-/D-/I-Wert angibt. Die rote Linie spiegelt als Trendlinie die Korrelation beider Werte wider.

Die Korrelation der SDI-Werte mit dem Alter der ProbandInnen wies einen mittelgradig negativen Zusammenhang auf ($r = -0,42$, $p < 0,001$).

Ebenso korrelierten S- und D-Werte mittelgradig negativ mit dem Alter ($r(S) = -0,33$, $r(D) = -0,37$, $p < 0,01$). Die Korrelation der I-Werte mit dem Probandenalter war nur schwach ($r(I) = -0,25$, $p < 0,05$). Die Einstufung nach schwacher, mittelgradiger und starker Korrelation erfolgte nach Cohen 1988 (Cohen, 1988).

4.2.2 SDI und Geschlecht

Es ergaben sich für die beiden Geschlechtergruppen weiblich und männlich keine signifikanten Unterschiede im Mittelwertvergleich der SDI-Gesamtwerte. Ebenso wenig lagen Unterschiede zwischen den Mittelwerten der D-Werte für die Diskrimination und der I-Werte für die Identifikation vor.

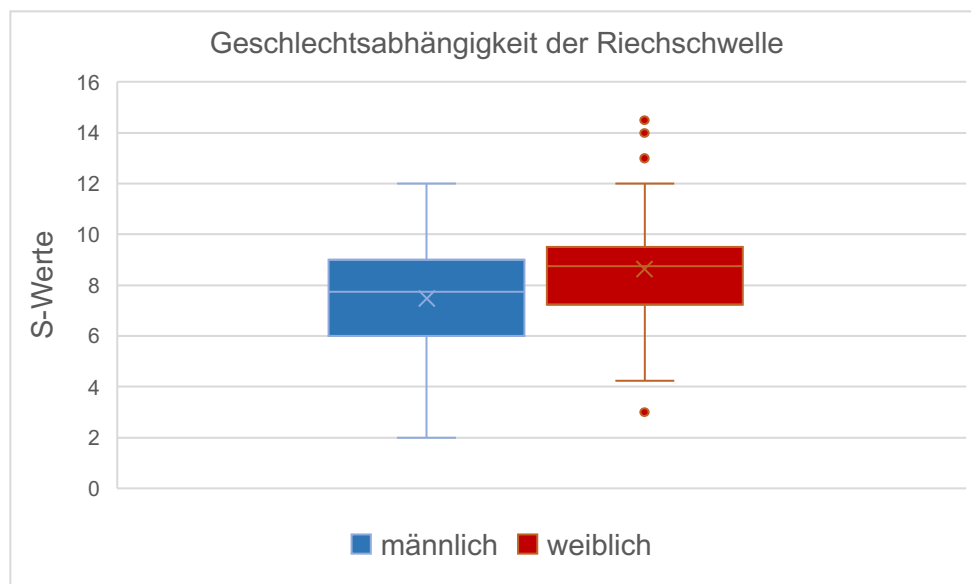


Abbildung 19 Boxplot zur Verteilung der Riechschwelle in den Gruppen "männlich" (blau) und "weiblich" (rot). Es zeigen sich höhere S-Werte und somit verminderte Riechschwelle bei den weiblichen TeilnehmerInnen.

Allerdings unterschieden sich die männlichen von den weiblichen ProbandInnen signifikant in den ermittelten Riechschwelle. Die Effektstärke lag im mittelgradigen Bereich (Cohens $d=0,48$ bzw. Hedges $g=0,49$).

Dies zeigt, dass bei den durchgeführten Messungen die Frauen im Durchschnitt bereits wesentlich niedrigere Duftkonzentrationen korrekt erkennen konnten.

Der Mittelwertvergleich der SDI-Testergebnisse zwischen den Gruppen „weiblich“ und „männlich“ ergab keinen eindeutig feststellbaren Unterschied in Diskrimination, Identifikation und SDI-Gesamtwert.

Für die Unterkategorie S-Wert ergaben sich für die Frauen signifikant niedrigere Riechschwelle, bzw. höhere S-Werte. Der durchschnittliche Schwellenwert lag:

- für die männlichen Probanden bei 7,5 (Standardabweichung = 2,1)
- für die weiblichen Probandinnen bei 8,6 (Standardabweichung = 2,4).
- bei $p = 0,039$ (keine Varianzhomogenität); Cohens $d = (-)0,5$.

4.3 EOG/NMP

Am zweiten Teil der Untersuchung, der elektrophysiologischen Messung, nahmen insgesamt 73 ProbandInnen teil.

Als Reizantwort wurde ein EOG bzw. NMP im Sinne der Beschreibung in Kapitel 2.2.5 gewertet.

Artefakte – also Messungen bei denen aus verschiedenen Gründen weniger als 3 Mittelungen zustande kamen – wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Bei der Analyse der EOG wurden folgende Parameter bestimmt und zueinander in Beziehung gesetzt:

- P1 als Amplitude zu Beginn der Reizantwort,
- N1 als maximale negative Amplitude während der Reizantwort,
- P2 als Rückkehr zum Ruhepotenzial sowie
- die Amplitudendifferenz $|P1-N1|$.

Resultierend aus diesen Kurvenpunkten wurden die Latenzen $p1$ (Latenz zwischen Stimulusbeginn und erstem Scheitelpunkt), $n1$ (Latenz zwischen Stimulusbeginn und zweitem Scheitelpunkt), $p1n1$ und $n1p2$ ermittelt und unter den Gruppen verglichen.

4.3.1 Anzahl abgeleiteter Antwortpotenziale

In einem McNemar-Test für binomiale Verteilung wurden die beiden Altersgruppen bezüglich der Anzahl der von der Nasenschleimhaut abgeleiteten Antwortpotenziale, sowie der Anzahl fehlender Antworten verglichen. Es zeigte sich, dass bei ProbandInnen der jüngeren Altersgruppe signifikant häufiger Antwortpotenziale nach Stimulantien registriert werden konnten, als bei den älteren ProbandInnen ($p < 0,001$). Der McNemar-Test ergab für alle drei Stimulanzen signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

Die diesem Vergleich zugrundeliegenden Werte sind in Tabelle 8 aufgeführt.

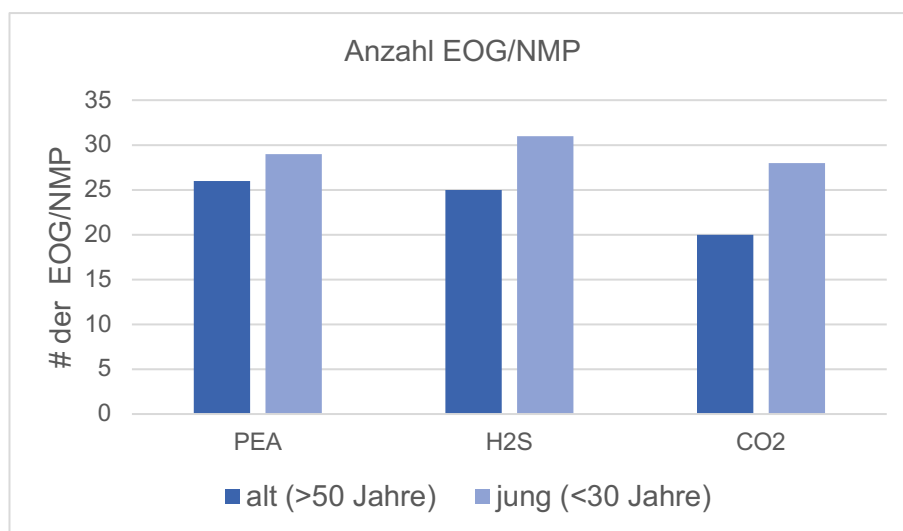


Abbildung 20 Säulendiagramm zur Darstellung der Anzahl der abgeleiteten EOG/NMP in Abhängigkeit von Alter und Art des Stimulus. Es zeigen sich eindeutig mehr abgeleitete Antwortpotenziale in der jüngeren im Vergleich zur älteren Teilnehmergruppe.

Beim Vergleich der erhobenen Antwortpotenziale innerhalb einer Geschlechtergruppe ergaben sich unterschiedliche Signifikanzen für Männer und Frauen. So zeigte der McNemar-Test bei der weiblichen Gruppe signifikant mehr Antwortpotenziale bei den jüngeren im Vergleich zu den älteren sowohl für PEA als auch für CO₂ und H₂S.

Bei den männlichen Teilnehmern ergab sich dieser Unterschied mit einer höheren Anzahl an Antwortpotenzialen bei jüngeren Teilnehmern nur für die Stimulation mit H₂S.

Tabelle 8 Diese Tabelle zeigt die Anzahl der von der Nasenschleimhaut abgeleiteten Potenziale geteilt in Antwortpotenziale (EOG/NMP) und Potenziale ohne Reizantwort. Die ermittelten Potenziale sind aufgeschlüsselt nach Altersgruppen (jung, alt), Duftexposition (PEA, H₂S, CO₂) und Geschlechtergruppen. Die Werte der letzten Spalte „Gesamt“ ergeben sich aus der Summe der insgesamt in die Auswertung eingeflossenen Messungen exklusive der zuvor aussortierten Artefakte.

Gruppen	Elektrode	Parameter	Geschlecht	keine Antwort	Antwortpotenzial	Gesamt
jung	EOG/NMP	PEA	gesamt	9	29	38
			weiblich	4	19	23
			männlich	5	10	15
		H ₂ S	gesamt	7	31	38
			weiblich	5	18	23
			männlich	2	13	15
		CO ₂	gesamt	8	28	36
			weiblich	4	19	23
			männlich	4	9	13
alt	EOG/NMP	PEA	gesamt	5	26	31
			weiblich	2	18	20
			männlich	3	8	11
		H ₂ S	gesamt	6	25	31
			weiblich	3	17	20
			männlich	3	8	11
		CO ₂	gesamt	8	20	28
			weiblich	6	12	18
			männlich	2	8	10

4.3.2 EOG/NMP Latenzen

4.3.2.1 *Alter*

Verglichen wurden die Latenzen zwischen Reizbeginn und Antwortbeginn (p_1), sowie die Reaktionsdauer der Antwortpotenziale (p_1n_1 und n_1p_2). Hierfür wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben mit vorangestelltem Levene-Test für Varianzhomogenität angewendet.

Für die untersuchten Latenzparameter der EOG-Antwortpotenziale ergaben sich bei einem Signifikanzniveau von 0,05 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Altersgruppen.

4.3.2.2 *Geschlecht*

Im Vergleich der beiden Geschlechtergruppen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Latenzen der Antwortreaktionen in den beiden Geschlechtergruppen festgestellt.

4.3.3 EOG/NMP Amplituden

4.3.3.1 *Alter*

Zunächst wurden die EOG-Amplituden der beiden Altersgruppen gegenübergestellt. Hierzu wurde in einem Levene-Test die Varianzhomogenität geprüft. Hieran schloss sich ein t-Test für den Mittelwertvergleich bei unabhängigen Stichproben an.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen bezüglich der Amplituden (P_1 , N_1 , P_2 , $|P_1-N_1|$) der EOG/NMP festgestellt.

Eine Korrelation nach Pearson zwischen EOG-Parametern und Alter war nicht signifikant.

4.3.3.2 *Geschlecht*

Im Vergleich der Amplituden der EOG/NMP-Antwortreaktionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

4.3.3.3 *Korrelation von SDI und EOG/NMP-Parametern*

In der Korrelation nach Pearson zeigte sich ein positiver Zusammenhang in der Grundgesamtheit der ProbandInnen zwischen den N_1 -Amplituden bei H_2S -Stimulation und den „Sniffin Sticks“-Testergebnissen im Sinne größerer Amplituden, bzw. absolut gesehen negativerer Werte bei höheren SDI-, D- und I-Ergebnissen.

Tabelle 9 Übersicht über Korrelationen zwischen EOG/NMP-Amplituden und SDI-Werten. Es zeigen sich mittelgradig positive Zusammenhänge zwischen Amplitude N1 nach H₂S und den SDI-, D- und I-Werten der ProbandInnen. Ebenfalls zeigt ein mittelgradig negativer Zusammenhang zwischen Amplitude P1 nach CO₂-Stimulation und den D-Werten der ProbandInnen.

Stimulus	Parameter	Korrelierte SDI-Werte	p-Wert	Pearson r
H ₂ S	N1	SDI	0,008	0,35
		D	0,023	0,30
		I	0,012	0,33

4.4 CSEP

4.4.1 Anzahl abgeleiteter Potenziale

In einem weiteren McNemar-Test wurden die von der Kopfhaut abgeleiteten Signale hinsichtlich Vorhandensein und Fehlen von Antwortpotenzialen in Abhängigkeit vom Alter der ProbandInnen verglichen. Die dem Vergleich zugrunde liegenden Werte finden sich in Tabelle 10.

Tabelle 10 Anzahl von der Kopfhaut abgeleiteter Antwortpotenziale (CSEP/OERP) aufgeteilt nach Alter. Die Werte der letzten Spalte „Gesamt“ geben die Summe der gewerteten Messungen je Duft und Gruppe exklusive vorher aussortierter Artefakte an.

Gruppen	Elektrode	Parameter	keine Antwort	Antwortpotenzial	Gesamt
jung	FZ	PEA	9	28	37
		H ₂ S	10	27	37
		CO ₂	8	28	36
	Cz	PEA	8	29	37
		H ₂ S	11	26	37
		CO ₂	9	27	36
	Pz	PEA	10	27	37
		H ₂ S	11	26	37
		CO ₂	8	28	36
alt	FZ	PEA	11	21	32
		H ₂ S	11	21	32
		CO ₂	9	22	31
	Cz	PEA	14	18	32
		H ₂ S	12	20	32
		CO ₂	7	24	31
	Pz	PEA	12	18	30
		H ₂ S	13	19	32
		CO ₂	8	23	31

Es ergab sich im Vergleich der Anzahlen mittels McNemar-Test für binomiale Verteilung, dass die junge Altersgruppe signifikant häufiger Antwortpotenziale auf gezielte nasale Stimulation zeigte als die ältere Vergleichsgruppe (2-seitige Signifikanz $p < 0,001$, siehe Abbildung 23). Dies war der Fall sowohl für die beiden olfaktorischen Stimulantien als auch die trigeminale Stimulation.

Nur an Elektrodenposition Pz für die Reizung mit H₂S zeigte sich dieser Altersgruppenunterschied nicht signifikant.

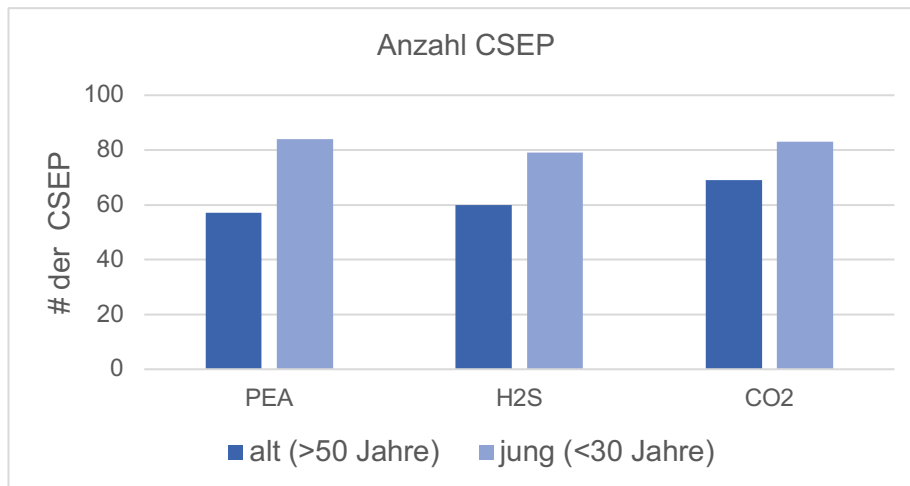


Abbildung 21 Säulendiagramm zur Darstellung der Anzahl der abgeleiteten CSEP in Abhängigkeit von Alter und Art des Stimulus. Es zeigen sich eindeutig mehr abgeleitete Antwortpotentiale in der jüngeren im Vergleich zur älteren Teilnehmergruppe.

Im Vergleich der Altersgruppen innerhalb eines Geschlechts zeigten sich Unterschiede je nach verwendetem Stimulus. Für PEA zeigten ausschließlich die Teilnehmerinnen einen Unterschied zwischen jung und alt mit einer höheren Anzahl an Antwortpotenzialen bei den Jüngeren. Für CO₂ zeigte sich bei den männlichen Teilnehmern ein Unterschied zwischen jung und alt in der Antwortpotenzialanzahl. An Position Cz wurde auch bei den Frauen ein solcher Unterschied für CO₂ festgestellt.

Für H₂S wurde nach Aufteilung in die Geschlechtergruppen kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Antwortpotenziale ermittelt.

4.4.2 CSEP Latenzen

4.4.2.1 *Alter*

Zunächst wurden die Latenzen der CSEP beurteilt. Es ergab sich im direkten Mittelwertvergleich ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen für die in Tabelle 11 aufgeführten Ableitungen. Es zeigte sich für verschiedene Stimulantien eine längere p1-Latenz bei den älteren ProbandInnen.

Dieser Zusammenhang zwischen p1-Latenz und ProbandInnenalter stellte sich auch in der Pearson-Korrelation dar.

Darüber hinaus zeigte sich eine Tendenz zu kürzeren n1-Latenzen bei den jüngeren TeilnehmerInnen. Ebenso zeigten die jüngeren TeilnehmerInnen im Durchschnitt eine größere Antwortpotenzialdauer (p1p2) als die älteren. Dies war der Fall bei Stimulation mit PEA und CO₂. Bei der Stimulation mit H₂S war dieser Unterschied nicht signifikant.

Tabelle 11 Übersicht der p1-Latenzen und Potenzialdauern p1p2, welche im Mittelwertvergleich einen signifikanten Unterschied zwischen Jung und Alt zeigten. Die Tabelle gibt neben den dem Vergleich zugrunde liegenden Mittelwerten auch die p-Werte und die Effektstärken an. Signifikant höhere p1-Latenzen zeigten die älteren TeilnehmerInnen bei den Reaktionen gemessen an Elektrode Cz sowohl nach PEA als auch nach CO₂-Stimulation. Die Reaktionsdauer p1p2 ist für die Stimulation mit PEA und CO₂ bei jüngeren größer als bei den älteren ProbandInnen.

Stimulus/Position	Latenz	Altersgruppe	Mittelwert (in ms)	p-Wert	t-Wert	Cohens d
PEA/C _z	p1	alt	372,3	0,003	3,4	1,19
		jung	267,3			
CO ₂ /C _z	p1	alt	336,5	0,046	2,1	0,62
		jung	283,3			
PEA/F _z	p1p2	alt	268,8	<,001	3,7	1,06
		jung	368,2			
PEA/C _z	p1p2	alt	264,9	0,003	3,1	0,94
		jung	361,5			
PEA/P _z	p1p2	alt	253,8	<0,001	3,7	1,07
		jung	362,7			
CO ₂ /F _z	p1p2	alt	278,4	0,028	2,3	0,64
		jung	342,6			
CO ₂ /C _z	p1p2	alt	277,1	0,008	2,8	0,77
		jung	349,7			
CO ₂ /P _z	p1p2	alt	276,1	0,007	2,9	0,8
		jung	351,8			

Des Weiteren zeigte sich eine signifikante, positive Korrelation zwischen der n1-Latenz für H₂S an Position PZ und dem SDI-Wert ($r = 0,34$ $p = 0,03$) sowie dem S-Wert ($r = 0,32$ $p = 0,04$) der jeweiligen ProbandIn.

Darüber hinaus korrelierte der I-Wert der ProbandInnen negativ mit der gemessenen n1-Latenz bei CO₂-Stimulation an Position Pz ($r = (-)0,31$ $p = 0,04$).

Die Korrelationen mit dem ProbandInnenalter wurden ein weiteres Mal in einer bereinigten Gruppe mit TeilnehmerInnen mit SDI-Wert ausschließlich größer/gleich 31 berechnet (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12 Korrelation von p1-Latenz an Position Cz bei Stimulation mit PEA in einer Gruppe mit SDI-Werten ausschließlich größer/gleich 31. Es zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen Alter und p1-Latenz.

Stimulus/Position	Latenz	N	p-Wert	Pearson r
PEA/C _z	p1	39	<0,001	0,54

Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen ProbandInnenalter und gemessener p1-Latenz an Position Cz für die Stimulation mit PEA. Der Abstand zwischen Stimulusbeginn und Antwortpotenzial bei olfaktorischer Stimulation vergrößerte sich mit zunehmendem Alter.

4.4.2.2 Geschlecht

Im Geschlechtervergleich zeigten sich bezüglich der ermittelten Latenzen die in Tabelle 13 aufgeführten signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen „weiblich“ und „männlich“.

Tabelle 13 Liste der signifikant unterschiedlichen Potenzialdauern der beiden Gruppen "männlich" und "weiblich". Es zeigen sich für die Stimulation mit CO₂ an allen drei Elektrodenpositionen höhere n1p2-Latenzen bei den Männern im Vergleich zu den Frauen. Bei allen drei Mittelwertvergleichen bestand keine Varianzhomogenität.

Stimulus/Position	Parameter	Gruppe	Mittelwert (in ms)	p-Wert	Cohens d
CO ₂ /F _z	n1p2	weiblich	12,3	0,009	-0,78
		männlich	21,2		
CO ₂ /C _z	n1p2	weiblich	11,9	0,048	-0,59
		männlich	23,1		
CO ₂ /P _z	n1p2	weiblich	11,7	0,003	-0,90
		männlich	21,9		

Für die Stimulation mit den Duftstoffen H₂S und PEA wurden keine signifikanten Unterschiede in den Latenzen zwischen den beiden Geschlechtergruppen festgestellt. Bei der Stimulation mit CO₂ zeigten sich in allen drei Ableitungen größere Potenzialdauern bei den männlichen Teilnehmern im Vergleich zu den weiblichen Teilnehmerinnen.

4.4.3 CSEP Amplituden

4.4.3.1 Alter

Die Amplituden der CSEP unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Altersgruppen. Allerdings stellte sich für eine Teilnehmergruppe mit SDI-Werten größer/gleich 31 eine signifikante, negative Korrelation zwischen dem Alter der Teilnehmenden und der P2-Amplitude in Ableitung Cz für Stimulation mit H₂S dar (Werte siehe Tabelle 14).

Tabelle 14 Korrelation des Alters mit unterschiedlichen Parametern bei einer Gruppe mit SDI >31. Es zeigt sich ein negativer Zusammenhang mit der P2-Amplitude bei Stimulation mit PEA an Position Cz sowie ein positiver Zusammenhang mit der Amplitudendifferenz |N1-P2| für Stimulation mit CO₂ an Position Cz.

Stimulus/Position	Parameter	N	p-Wert	Pearson r
PEA/C _z	P2	39	0,005	-0,44
CO ₂ /C _z	N1-P2	41	0.018	0.28

Der Vergleich der Amplitudendifferenzen |N1-P2| ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen. Allerdings zeigte sich eine geringgradig positive Korrelation zwischen dem ProbandInnenalter und der Amplitudendifferenz an Position Cz für Stimulation mit CO₂ (siehe Tabelle 14).

4.4.3.2 Geschlecht

Verglichen wurden die beiden Geschlechtergruppen weiblich und männlich bezüglich der CSEP-Amplituden. Hierzu wurde ein t-Test mit vorgeschaltetem Levene-Test verwendet. Dieser Vergleich zeigte signifikante Unterschiede in bestimmten N1- und P2-Amplituden (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15 Diese Tabelle zeigt die Mittelwerte der Gruppen weiblich und männlich für die CSEP-Amplituden. Es sind ausschließlich die im Mittelwertvergleich signifikant unterschiedlichen Mittelwerte aufgeführt. Dies betrifft die N1- und P2-Amplituden an Position F_z nach Stimulation mit PEA und die N1-Amplitude an Position Cz nach Stimulation mit CO₂. Bei den Mittelwertvergleichen bestand außer bei CO₂(C_z) keine Varianzhomogenität. Die Effektstärken bewegen sich im mittleren Bereich.

Stimulus/Position	Parameter	Gruppe	Mittelwert (in µV)	p-Wert	Cohens d
PEA/F _z	N1	weiblich	-3,1	0,017	0,75
		männlich	-9,5		
	P2	weiblich	7,5	0,008	0,76
		männlich	0,8		
CO ₂ /C _z	N1	weiblich	-14,9	0,022	-0,68
		männlich	-5,7		

Diese Unterschiede zeigten sich nur bei der Stimulation mit PEA und CO₂ und auch da nur in jeweils einer EEG-Ableitung.

4.4.3.3 Korrelation von SDI und CSEP-Parametern

Bei der Korrelation nach Pearson zeigte sich ein mittelgradig positiver Zusammenhang zwischen den D-Werten der ProbandInnen und den N1-Amplituden in Ableitung Cz nach Stimulation mit H₂S im Sinne größerer Amplituden bei höheren D-Werten (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16 Korrelation der D-Werte der ProbandInnen mit den N1-Amplituden an Elektrodenposition Cz nach Stimulation mit H₂S. Es zeigt sich ein mittelgradig positiver Zusammenhang.

Stimulus/Position	Parameter	Korrelierte SDI-Werte	p-Wert	Pearson r
H ₂ S/C _z	N1	D	0,002	0,48

4.5 Zeit-Frequenz-Analyse

Da das EOG bzw. NMP eine etwa 4s dauernde Frequenzänderung beschreibt, wurde bei der Frequenzanalyse der EOG/NMP-Reizantworten vor allem auf die Delta-Frequenzbande geachtet (0,5-3 Hz). Zur Beurteilung der wesentlich höheren Frequenz der CSEP Alpha-Frequenzbanden ausgewertet (8-14 Hz).

Es wurde keine Korrelation zwischen den Alpha-Frequenzbanden der EOG/NMP-Ableitungen und den Delta-Frequenzbanden der EEG-Ableitungen ermittelt.

4.5.1 Alter

Im unmittelbaren Vergleich der beiden Altersgruppen wurden keine signifikanten Unterschiede in den Leistungsdichtespektren (LDS) der EOG/NMP-delta-Frequenzbanden festgestellt. Ebenso wenig zeigten sich signifikante Unterschiede in den LDS der CSEP-alpha-Frequenzbanden zwischen den Altersgruppen. Auch nach einer erneuten Analyse, bei welcher ausschließlich ProbandInnen mit einem SDI größer/gleich 31 eingeschlossen wurden, wurde kein solcher Unterschied ermittelt.

4.5.2 Geschlecht

Der Mittelwertvergleich der beiden Geschlechtergruppen mit Blick auf die Frequenzbanden ergab keine signifikanten Unterschiede. Auch hier wurde eine weitere Analyse angeschlossen, die ausschließlich ProbandInnen mit einem SDI größer/gleich 31 einschloss. Das Ergebnis blieb dasselbe: kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

4.6 Hedonische Bewertung und Intensitätsbewertung

4.6.1 Hedonische Bewertung der Düfte

Im Anschluss an die elektrophysiologische Untersuchung wurden insgesamt 36 ProbandInnen um eine hedonische Bewertung der in der elektrophysiologischen Untersuchung erlebten

Reize gebeten. Die Bewertung erfolgte mittels numerischer Analogskala von 1 bis 10 in ganzen Zahlen, wobei 1 für einen als außerordentlich unangenehm empfundenen Duft steht und 10 für einen als außerordentlich angenehm empfundenen Duft (Ergebnisse aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht siehe Tabelle 17).

Tabelle 17 Hedonische Bewertungen der während der elektrophysiologischen Untersuchung wahrgenommenen Düfte durch die ProbandInnen in Mittelwerten und Standardabweichung.

Gruppen	Parameter	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
jung	H ₂ S	17	3,8	1,8
	PEA	17	6,6	1,8
	CO ₂	17	4,2	1,6
alt	H ₂ S	19	3,6	1,6
	PEA	19	5,3	1,9
	CO ₂	19	4,4	1,6
weiblich	H ₂ S	22	3,8	1,8
	PEA	22	6,1	2,2
	CO ₂	22	4,2	1,5
männlich	H ₂ S	14	3,5	1,4
	PEA	14	5,6	1,6
	CO ₂	14	4,5	1,9

Mittels t-Test für unabhängige Stichproben in Kombination mit einem vorgeschalteten Levene-Test für Varianzhomogenität wurde die Abhängigkeit der hedonischen Bewertungen vom Alter der Teilnehmenden untersucht. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen für die hedonischen Bewertungen von PEA, H₂S und CO₂ festgestellt.

In einer Gruppe mit Teilnehmenden mit SDI-Werten ausschließlich größer/gleich 31 zeigte sich eine negative Korrelation zwischen ProbandInnenalter und der Einschätzung von PEA hinsichtlich des Gefallens. Mit steigendem Alter scheinen die Teilnehmenden PEA als zunehmend unangenehmer zu empfinden.

Tabelle 18 Korrelation von hedonischer Bewertung „Gefallen“ (1-10) von PEA und Alter der Teilnehmenden. Aufgelistet sind die Anzahl N, der p-Wert und der Korrelationswert r nach Pearson. Es zeigt sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen dem Alter und der Bewertung.

Stimulus	Parameter	N	p-Wert	Pearson r
PEA	Gefallen	31	0,04	-0,38

PEA wurde im Mittel als eher angenehm (Mittelwert >5) und H₂S als eher unangenehm (Mittelwert <5) empfunden. Die hedonische Bewertung von CO₂ lag zwischen 4 und 5, also im neutralen bis tendenziell unangenehmen Bereich.

4.6.2 Intensitätsbewertung der Düfte

In Verbindung mit der hedonischen Bewertung wurden dieselben 36 ProbandInnen um eine Einschätzung der Intensität der in der Olfaktometer-basierten Untersuchung wahrgenommenen Reize gebeten. Die Bewertung erfolgte ebenfalls mittels numerischer Analogskala von 1 bis 10 in ganzen Zahlen, wobei 1 für einen als kaum wahrnehmbar empfundenen Duft steht und 10 für einen als außerordentlich intensiv empfundenen Duft (Ergebnisse aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht siehe Tabelle 19).

Tabelle 19 Intensitätsbewertungen der während der elektrophysiologischen Untersuchung wahrgenommenen Düfte durch die ProbandInnen in Mittelwerten und Standardabweichungen.

Gruppen	Parameter	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
jung	H ₂ S	17	6,2	2,5
	PEA	17	4,2	2,1
	CO ₂	17	5,5	2,9
alt	H ₂ S	19	4,9	2,7
	PEA	19	4,8	2,1
	CO ₂	19	4,5	3,0
weiblich	H ₂ S	22	5,7	2,7
	PEA	22	4,9	2,0
	CO ₂	22	5,1	3,3
männlich	H ₂ S	14	5,2	2,6
	PEA	14	4,0	2,2
	CO ₂	14	4,8	2,6

Die Abhängigkeit der Intensitätsbewertung von den Parametern Alter und Geschlecht wurde mithilfe eines t-Tests für unabhängige Stichproben mit vorgeschaltetem Levene-Test für Varianzhomogenität untersucht. Es wurden bei einem Signifikanzniveau von 0,05 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.

In der Gesamtschau der Intensitätsbewertungen fällt allerdings eine tendenziell höhere Bewertung der H₂S-Intensität bei den jüngeren ProbandInnen im Vergleich zu den älteren auf. Es zeigten sich sowohl bei der Intensitätsbewertung als auch bei der hedonischen Bewertung der präsentierten Stimulantien keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeiten von der Zugehörigkeit zu einer der Altersgruppen.

4.6.3 Korrelation Intensität und hedonische Bewertung

Die hedonische Bewertung von H₂S korrelierte signifikant mittelgradig negativ mit der wahrgenommenen Intensität, $p = 0,024$, $r = -0,38$ (siehe Abbildung 24 A).

Die hedonische Bewertung von PEA korrelierte signifikant mittelgradig positiv mit der wahrgenommenen Intensität, $p = 0,012$, $r = 0,42$ (siehe Abbildung 24 B).

Für CO₂ wurde keine signifikante Korrelation zwischen der hedonischen Bewertung und der wahrgenommenen Intensität erhoben.

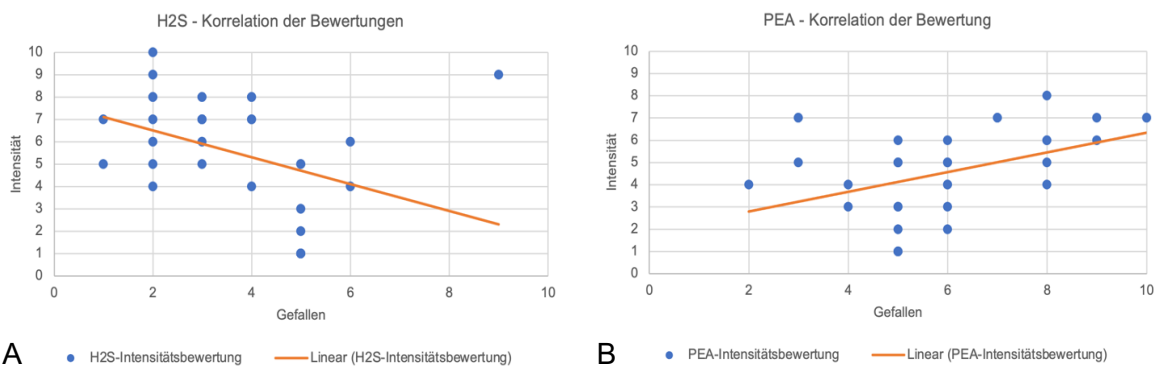


Abbildung 22 A) Korrelation der hedonischen Bewertung und der Intensitätsbewertung für H₂S. B) Korrelation der hedonischen Bewertung und der Intensitätsbewertung für PEA. Es zeigt sich für beide Stimulanzen ein linearer Zusammenhang (orange Trendlinie).

In der Korrelation nach Pearson zeigte sich weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Bewertung der Stimulantien und dem Alter der ProbandInnen noch zwischen Bewertung und SDI-Werten.

4.6.4 Einfluss der Reizbewertung auf die Potenzialparameter

Die Korrelationen von Duftbewertungen und CSEP-Parametern zeigten die in Tabelle 20 aufgeführten signifikanten Zusammenhänge. Diese Zusammenhänge wurden nur bei den weiblichen Probandinnen und für die Stimulation mit H₂S beobachtet. Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen hedonischer Bewertung und CSEP-Amplituden mit höheren Amplituden bei positiverer Bewertung. Außerdem stellte sich ein negativer Zusammenhang zwischen Intensitätsbewertung und CSEP-Amplitude dar. Je stärker die wahrgenommene Intensität der Düfte, desto geringer waren die Amplituden. Darüber hinaus wurde eine Latenzverkürzung bei positiverer Bewertung für Stimulation mit H₂S beobachtet.

Tabelle 20 Korrelation von Bewertungen in den Kategorien „Gefallen“ und „Intensität“ der weiblichen Teilnehmenden mit verschiedenen Parametern der CSEP. Aufgeschlüsselt wurde nach Kategorie, Stimulus, Ableitungselektrode, Parameter, Anzahl N, p-Wert und Pearson r. Es zeigen sich mehrere signifikante Zusammenhänge.

Kategorie	Stimulus	Ableitung	Parameter	N	p-Wert	Pearson r
Gefallen	H ₂ S	F _Z	P1	13	0,018	0,64
		C _Z	P2	13	0,037	0,58
		P _Z	P2	12	0,023	0,65
Intensität	H ₂ S	F _Z	P1	13	0,021	-0,63
		P _Z	P2	12	0,036	-0,61

NMP- und EOG-Parameter zeigten keine signifikanten Zusammenhänge mit der Duftbeurteilung, weder bei den männlichen noch bei den weiblichen TeilnehmerInnen.

4.6.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Vergleich der SDI-Testergebnisse zeigte in allen Kategorien höhere Werte bei den jüngeren TeilnehmerInnen als bei den älteren. Insgesamt zeigte sich in der psychophysischen Testung ein negativer Zusammenhang zwischen Riechvermögen und Alter. Im Geschlechtergruppenvergleich wurden darüber hinaus höhere Schwellenwerte bei den Frauen im Vergleich zu den Männern ermittelt.

Bezüglich der NMP/EOG wurden bei den jüngeren im Vergleich zu den älteren ProbandInnen signifikant mehr Antwortpotenziale für alle drei Stimulanzen registriert. Dieser altersabhängige Unterschied in der Anzahl der Antwortpotenziale war in der Gruppe der Frauen deutlicher als in der der Männer. Die gemessenen Amplituden und Latenzen der EOG/NMP unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Alters- und Geschlechtergruppen. Allerdings wurden einige Korrelationen zwischen N1- und P1-Amplituden und erhobenen SDI-Werten beobachtet. So zeigten ProbandInnen mit höheren SDI-Werten gleichsam höhere N1-Amplituden für Stimulation mit H₂S.

Die Anzahl der abgeleiteten CSEP war ebenfalls abhängig von der Altersgruppenzugehörigkeit. So wurden bei den jüngeren für alle drei Stimuli signifikant häufiger Antwortpotenziale registriert als bei den älteren TeilnehmerInnen.

Darüber hinaus wurde eine positive Korrelation zwischen Alter und P1-Latenz bei Stimulation mit PEA festgestellt. Die Potenzialdauer p1p2 war bei den Jüngeren tendenziell größer als bei den Älteren. Außerdem zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Alter und der P2-Amplitude bei Stimulation mit H₂S an Position Cz.

Der Vergleich der Geschlechtergruppen wies nur wenige Unterschiede in den Amplituden auf mit tendenziell größeren Werten bei den weiblichen TeilnehmerInnen. Bei den Latenzen wurde kein geschlechtsabhängiger Unterschied festgestellt. Die LDS der Frequenzbanden unterschieden sich nicht zwischen den Altersgruppen.

Zusätzlich zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen Beurteilung von Intensität und Gefallen für H₂S und ein positiver Zusammenhang dieser beiden für PEA. Für die Beurteilung von PEA zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen Alter und vergebenen Punkten für „Gefallen“. Darüber hinaus wurde bei den weiblichen Teilnehmenden für die Stimulation mit H₂S bei positiverer Bewertung eine Verkürzung der p1-Latenz, sowie eine gesteigerte P2-Amplitude der CSEP beobachtet.

5 Diskussion

Die vorliegende Studie vereint mehrere essenzielle Methoden der Riechtestung. Die in die Studie eingeschlossenen ProbandInnen wurden sowohl psychophysisch mittels „Sniffin‘ Sticks“ als auch elektrophysiologisch über periphere und zentrale Potenzialableitungen bezüglich ihrer Riechfähigkeit getestet. Darüber hinaus wurde die individuelle Bewertung der wahrgenommenen Reize in die Auswertung einbezogen.

5.1 Bewertung der Ergebnisse der SDI-Testung

Die Testung mittels „Sniffin‘ Sticks“ ergab für alle Unterkategorien sowie für den Gesamtwert signifikant höhere Werte bei den jüngeren Teilnehmenden als bei den älteren. Die aktuell größte Studie zu Referenzwerten bei der Testung mit „Sniffin‘ Sticks“ von Oleszkiewicz et al. mit über 9000 gesunden TeilnehmerInnen zeigte einen vergleichbaren Einfluss des Alters (Oleszkiewicz et al., 2019). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Oleszkiewicz et al., welche vor allem einen mit dem Alter absinkenden Schwellenwert zeigten, war der altersabhängige Unterschied mit der größten Effektstärke in den vorliegenden Daten bei der Diskrimination zu finden. Da Identifikation und Diskrimination, im Gegensatz zur Riechschwelle, vor allem von der kognitiven Verarbeitung abhängig sind und somit von zentralnervösen Prozessen, deutet eine größere Veränderung dieser Unterkategorien auf eher zentral gelegene Ursachen des Alterungsprozesses hin (Hedner et al., 2010; Hummel, Whitcroft et al., 2017).

Im Geschlechtervergleich zeigte sich ein signifikant höherer Schwellenwert bzw. eine niedrigere Riechschwelle bei den weiblichen im Vergleich zu den männlichen TeilnehmerInnen. Auch die Probandinnen der Studie von Oleszkiewicz et al. erzielten im Vergleich zu den Probanden - wenn auch nur in geringem Umfang - signifikant höhere SDI-Werte. Auch in weiteren Arbeiten finden sich vergleichbare Ergebnisse, wobei im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit die Teilnehmerinnen meist weniger bei der Riechschwelle als bei der Identifikationsfähigkeit höhere Werte als die männlichen Teilnehmer erzielten (Doty et al., 1985; Wysocki und Gilbert, 1989; Hummel et al., 2007; Doty und Cameron, 2009; Sorokowski et al., 2019). Die Grundvoraussetzung der vorliegenden Studie – ein vermindertes Riechvermögen in höherem Lebensalter – wurde in diesem ersten Teil der Untersuchung bestätigt.

5.2 Bewertung der elektrophysiologischen Testung

Die elektrophysiologische Testung beinhaltete die Ableitung des Schleimhautpotenzials sowie die Ableitung eines verkürzten 4-Kanal-EEGs. Ziel war die Registrierung von Elektroolfaktogrammen bzw. negativen Mukosapotenzialen auf peripherer und chemosensorisch-ereigniskorrelierten Potenzialen auf zentraler Ebene.

Die Erfolgsrate für die Ableitung eines EOG bei gesunden TeilnehmerInnen und korrektem Versuchsaufbau lag auch hier, wie bereits in früheren Studien beschrieben, zwischen 60 und 80 % (Hummel, Knecht et al., 1996; Lapid und Hummel, 2013). Eine ähnliche Erfolgsrate wurde bei der Erhebung der CSEP erreicht und ist aus früheren Ergebnissen bekannt (Lötsch und Hummel, 2006).

Bezüglich der Aktivierungsmuster der CSEP und EOG/NMP wurde in der Zeit-Frequenzanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen oder den Geschlechtergruppen festgestellt. Eine Korrelation zwischen SDI-Ergebnissen und Veränderungen der EEG-Banden, wie sie von Schriever et al. (2017) beschrieben wurden, bestätigten die vorliegenden Daten so nicht. Aufgrund der Messung mittels Nasensonde und hieraus resultierender größerer Artefaktbelastung scheint die Anwendung der Zeit-Frequenzanalyse im Gegensatz zur reinen EEG-Ableitung eingeschränkt.

Ein Zusammenhang zwischen CSEP-Parametern und Duftbewertung zeigte sich insbesondere bei den weiblichen Teilnehmenden. Unter anderem wurde eine signifikante positive Korrelation zwischen Wohlgefallen und den Potenzialamplituden, sowie kürzere Latenzen bei größerem Wohlgefallen beobachtet. Während der orbitofrontale Cortex und die Amygdala der Duftverarbeitung dienen (Rolls, 2001), spielt v.a. letztere Struktur auch eine entscheidende Rolle bei der Verarbeitung von Emotionen und der Gedächtnisbildung (Cahill und McGaugh, 1996). Hieraus ergibt sich ein Zusammenhang zwischen Duftwahrnehmung und der Verarbeitung von Emotionen. Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der generellen Bewertung sowie in der Extremität der Bewertung von Düften zeigten Studien von Wysocki et al. (1989) und Thuerauf et al. (2009). Die vorliegende Studie weist auf einen stärkeren Zusammenhang zwischen emotionaler Bewertung von Düften und elektrophysiologischer Reaktion bei Frauen im Vergleich zu Männern. Eine tiefere Erforschung dieses Zusammenhangs kann für zukünftige Studien von Interesse sein.

Die Auswertung der CSEP hinsichtlich der Amplituden und Latenzen zeigte sowohl für die trigeminale als auch für die olfaktorische Stimulation verlängerte Latenzen sowie verlängerte Intervallzeiten zwischen den OEP-Gipfeln bei den älteren TeilnehmerInnen im Vergleich zu den jüngeren. Auch bei den Amplituden der CSEP-Gipfel stellten sich bei trigeminaler und olfaktorischer Stimulation kleine und teilweise signifikante Unterschiede

zwischen den Altersgruppen dar. So zeigte sich zum Beispiel eine signifikante, negative Korrelation zwischen Alter der Teilnehmenden und der P2-Amplitude bei Stimulation mit PEA. Darüber hinaus konnte eindeutig ein Unterschied in der Potenzialquantität in Abhängigkeit von der Altersgruppenzugehörigkeit nachgewiesen werden. Es zeigten sich bei den jüngeren TeilnehmerInnen für alle Stimulanzien signifikant mehr ableitbare CSEP als bei den Älteren.

Die NMP als Reaktion auf trigeminale Stimuli sowie auch die Elektroolfaktogramme als periphere Rezeptorantwort zeigten im Gegensatz zu den CSEP keine signifikanten altersabhängigen Veränderung der Latenzen und Amplituden. Jedoch wurde auch hier ein deutlicher quantitativer Unterschied mit einer deutlich höheren Anzahl nachweisbarer Potenziale bei den jüngeren TeilnehmerInnen festgestellt.

Zu den Ursachen des altersbedingten Riechverlustes gibt es zahlreiche Theorien und Versuche, die sich mit den unterschiedlichen Komponenten des Riechens beschäftigen. Im Zentrum stehen hier Veränderungen auf zentraler Ebene im Bereich des Großhirns, Veränderungen des Bulbus olfactorius, des Riechepithels sowie auch strukturelle Veränderungen der Nase und des Riechvorgangs selbst.

Außerhalb der Riechbahn sind vor allem der nasale Luftstrom sowie die Qualität und Quantität des nasalen Mukus relevante und altersabhängig veränderliche Faktoren. Grund hierfür ist zum einen die in höherem Alter gesteigerte Prävalenz von mit dem Riechen assoziierten Erkrankungen wie der Rhinosinusitis. Zum anderen findet sich eine alterskorreliert verminderte mukoziliäre Clearance (Settipane, 1996; Cho et al., 2013), aber auch z.B. das Schlafapnoe-Syndrom, dessen Assoziation zum Riechen 2013 von Salihoglu belegt wurde (Salihoglu et al., 2013). Diese Aspekte sind in der hier diskutierten Studie eher weniger von Belang, da bei der Auswahl ProbandInnen mit Erkrankungen des olfaktorischen Systems ausgeschlossen wurden.

Andere altersabhängige Veränderungen sind die strukturellen Veränderungen der Nase, wie die altersbedingte Devaskularisierung des Riechepithels sowie die allgemeine Atrophie der nasalen Schleimhaut (Somlyo und Somlyo, 1968; Bende, 1983). Krmpotic-Nemanic (1969) und Kalmey (1998) belegten in ihren Studien der menschlichen Anatomie darüber hinaus eine altersabhängige Verminderung der Anzahl und Größe der Foramina der Lamina cribrosa, welche mit einer Störung der axonalen Verbindung zwischen olfaktorischem Epithel und Bulbus olfactorius einhergeht. Verschiedene Studien zeigen neben einer allgemeinen Verschmälerung des olfaktorischen Epithels auch eine Reduktion olfaktorischer Rezeptorneurone bis hin zu einer altersabhängig zunehmenden Metaplasie von olfaktorischem zu respiratorischem Epithel (Naessen, 1971; Nakashima et al., 1984; Paik et al., 1992). Naessen et al. zeigten 1971 eine Verminderung der Kapillarisation des olfaktorischen Epithels sowie eine zunehmende Ablagerung von Pigmentgranula, welche die Funktion des olfaktorischen Epithels einschränken. Studien an Ratten zeigten darüber hinaus

eine verminderte mitotische Aktivität des OE in höherem Lebensalter (Rehn et al., 1986; Child et al., 2018). Eine aktuelle Studie von Fitzek et al. (2022) demonstrierte anhand von 36 Autopsieproben menschlicher Riechorgane (Altersdurchschnitt 74,1 Jahre) mithilfe zelltypspezifischer Antikörper eine altersabhängige Verminderung des neuronenhaltigen OE, der reifen olfaktorischen sensorischen Neurone (OSNs) und der OB-Innervation. Darüber hinaus stellten sie ein gehäuftes Auftreten respiratorischer Metaplasien, submuköser Zysten und Neuromata fest. Die Zunahme von respiratorischer Metaplasie und aneuronalem Epithel bei gleichzeitigem Rückgang der globalen Basalzellen in steigendem Alter legte ein altersabhängiges Fortschreiten der Stammzellruhe als zugrundeliegende Pathophysiologie des altersbedingten Geruchsverlusts beim Menschen nahe.

Die immunologischen und enzymatischen Schutzmechanismen des Riechepithels scheinen ebenfalls dem Alterungsprozess zu unterliegen (Kirstein et al., 1991; Krishna et al., 1995). Das Zusammenspiel beider Komponenten – den verminderten Schutzmechanismen und der verminderten Reproduktion – trägt sicherlich zur schlechteren Kompensation und somit verstärkten funktionellen Konsequenzen der in höherem Lebensalter kumulierenden äußeren Noxen wie Luftverschmutzung, viralen und bakteriellen Infektionen und Xenobiotika bei (Hirai et al., 1996; Loo et al., 1996).

Da bei diesen zahlreichen Umweltfaktoren die Untersuchung des Einflusses rein altersbedingter genetischer Faktoren auf die Riechfunktion nur schwer möglich ist, führten Loo et al. 1996 eine Studie an Laborratten durch, welche unter pathogen-freien Umweltbedingungen aufwuchsen. Hier wurden nur gering ausgeprägte und nicht signifikante altersbedingte histologische und elektrophysiologische Veränderungen festgestellt, mit einer Abnahme von olfaktorischen Vorläuferzellen und einer Zunahme reifer olfaktorischer Neurone. Loo et al. schlussfolgerten hieraus, dass die Degeneration des olfaktorischen Epithels keine unvermeidliche oder vorprogrammierte Folge des Alterungsprozesses sei.

Trotz all der verschiedenen äußeren Einflussfaktoren zeigten die peripher abgeleiteten Potenziale der Teilnehmenden der vorliegenden Studie ebenfalls nur gering ausgeprägte und nicht signifikante Veränderungen von Amplituden und Latenzen. Signifikant war allerdings die geringere Anzahl an Potenzialen, die bei den älteren ProbandInnen abgeleitet wurden. Ursächlich hierfür könnte beispielsweise die zunehmende Metaplasie der Riechschleimhaut zu respiratorischem Epithel und die damit einhergehende Abnahme der Verteilungsdichte olfaktorischer Rezeptoren sein.

Mit der in dieser Studie angewendeten Methode wurde die Reagibilität der Riechschleimhaut sowie des olfaktorischen Kortex durch abgeleitete Potenziale untersucht. Die axonale Verbindung und Verschaltung der Riechbahn im Bulbus olfactorius war nur indirekt Teil dieser Untersuchung. Die altersabhängige Veränderung dieser anatomischen Struktur ist Gegenstand zahlreicher Studien sowohl an lebenden Personen mittels

funktioneller MRT als auch postmortal. Die Reduktion des Bulbusvolumens sowie die Verminderung der glomerulären Schicht und mit ihr die Anzahl und strukturelle Integrität der Mitralzellen wurde wiederholt gezeigt (Smith, 1941; Hinds und McNelly, 1981; Bhatnagar et al., 1987; Yousem et al., 1999). Da die gesehenen Veränderungen von Latenzen und Amplituden erst bei den zentral abgeleiteten Potenzialen signifikant sichtbar und eindeutige altersabhängige Veränderungen des Bulbus olfactorius bereits in früheren Studien gezeigt wurden, ist diese Struktur als mitverantwortlich für verlängerte zentrale Potenziallatenzen im Sinne verlangsamer Verarbeitungszeiten zu betrachten. Eine Kombination der elektrophysiologischen Vermessung des olfaktorischen Systems mit Einbeziehung der Funktionalität und des Volumens des Bulbus olfactorius könnte für zukünftige Studien zum altersabhängigen Riechverlust von Interesse sein.

Schließlich sollte auch die altersabhängige strukturelle Veränderung des Gehirns berücksichtigt werden. Neben mit dem Alter korrelierenden, allgemeinen, makroskopischen Veränderungen des Großhirns wie Gewichtsminderung und Verringerung der kortikalen Dicke, zeigen sich auf zellulärer Ebene darüber hinaus eine zunehmende Akkumulation von Lipofuszin, senilen Plaques und Hyalinkörperchen. Auch eine Veränderung der Zusammensetzung der Zellmembranfette und der Myelinummantelung wurde als Teil des allgemeinen neuronalen Alterungsprozesses nachgewiesen. Neuronale Schrumpfung, Zelluntergang, verminderte dendritische Aussprossung und geringere Transmitteraktivität tragen zu gesteigerter neuronaler Vulnerabilität im Alter bei (Wood et al., 1989; Jaffe et al., 1994; Hof et al., 1996). Diese Veränderungen betreffen auch die direkt an der Geruchsverarbeitung beteiligten Strukturen, wie den Hippocampus, die Amygdala, den piriformen Cortex und den Ncl. olfactorius anterior (Kemper, 1994). Einen Zusammenhang von Riechfähigkeit und diesen zentralnervösen Strukturen zeigten Segura et al. mit einer Korrelation von UPSIT-Ergebnissen und dem Volumen v.a. der rechten Amygdala, dem Volumen der grauen Substanz der peri- und entorhinalen Cortices sowie der Dicke des Gyrus postcentralis (Segura et al., 2013). Die Relevanz all dieser zentralnervösen Veränderungen für die neuronale Verarbeitung ist allerdings keinesfalls hinreichend geklärt.

Studien von Hummel et al (1998), wie auch Stuck et al. (2006) zeigten altersabhängige Veränderungen der CSEP im Sinne einer Verminderung der N1-P2-Amplitude, sowie einer Verlängerung der N1-Latenz mit steigendem ProbandInnenalter (Hummel et al., 1998; Stuck et al., 2006). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen zwar keine derart ausgeprägte Alterskorrelation, jedoch vergleichbare Tendenzen mit verlängerten Gipfellatenzen und teilweise ähnlich veränderten Amplituden bei älteren Teilnehmenden. Auch in Studien zu evozierten Potenzialen anderen Ursprungs zeigten sich altersabhängige Veränderungen. Emmerson-Hanover et al. zeigten in ihrer Studie eine altersabhängige Verlängerung der Antwortpotenzialdauer, sowie nicht lineare Veränderungen der Amplituden bei visuell-

evozierten Potenzialen (Emmerson-Hanover et al., 1994). Beim Vergleich der BAEP (Brainstem acoustic evoked potentials) wiesen Allison et al. verlängerte Interpeak-Intervalle bei Babys und Neugeborenen im Vergleich zu Erwachsenen nach (Allison et al., 1983). Rosenthal et al. zeigten einige Jahre später mit steigendem Alter verzögerte Antwortlatenzen bei gleichbleibenden Interpeak-Intervallen bei Erwachsenen (Rosenhall et al., 1985). Bei anderen wurden im Gegensatz nur Veränderungen der Interpeak-Intervalle und keine signifikanten Latenzverzögerungen beobachtet (Rowe, 1978; Otto und McCandless, 1982; Yamasaki et al., 1991). Eindeutiger sind die Ergebnisse der Erforschung somatosensorisch-evozierter Potenziale. Hier zeigt sich eine deutliche Verlängerung der Gipfellatenzen mit steigendem Alter, was vor allem auf eine altersbedingte Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit zurückgeführt wird (Gamstorp, 1963; Kemble, 1967; Lucci, 1969). Auch andere Arbeiten ermittelten verminderte Amplituden und gesteigerte Latenzen somatosensorisch-evozierter Potenziale und führten dies zumeist auf myelinische oder axonale Degeneration sowie auch auf eine mit dem Alter zunehmende rezepptive Dysfunktion zurück (Rossini et al., 1989; Desmedt und Ozaki, 1991; Mauguière et al., 1993; Onofrij et al., 1995). Da es sich beim N. olfactorius und den Fila olfactoria um im Vergleich zu somatosensiblen Nerven eher kurzstreckige neuronale Verbindungen handelt, ist ein vergleichsweise geringerer Summationseffekt von altersbedingten Einflüssen auf die Nervenleitgeschwindigkeit und somit auch die Latenzverlängerung vorstellbar.

5.3 Potenzielle Fehlerquellen im Versuchsaufbau

Im Folgenden sollen potenzielle Fehlerquellen des Versuchsaufbaus näher betrachtet und erörtert werden, um hierin möglicherweise Ursachen einer Ergebnisverfälschung zu finden. Zunächst steht hierbei die Messmethode mittels Olfaktometer als hauptsächlich fehleranfällig im Mittelpunkt. Eine trigeminale Reizung durch leichte Schwankungen im Volumenstrom sowie auch mögliche Kontaminierung durch zuvor verwendete Duftstoffe oder Duftstoffreste aus vorangegangenen Untersuchungen sind nicht bis zum Letzten ausschließbar. Da sich NMP und EOG in ihrer Morphologie enorm ähneln, wäre eine mögliche Fehlinterpretation des abgeleiteten Potenzials in die eine oder andere Richtung die Folge.

Zur Prävention dieser Fehlerquelle erfolgten regelmäßige Kontrollen der Olfaktometerprogrammierung mit nötigenfalls Nachjustierung der Einstellungen entsprechend den Beschreibungen aus Kapitel 3.4.3.

Ein weiterer Aspekt besteht in der Compliance der Teilnehmenden. Für eine adäquate Untersuchung ist eine konstante Durchführung des velopharyngealen Verschlusses (siehe Kapitel 3.4.4) notwendig, um eine konsekutive Reizung trigeminaler Fasern zu vermeiden. Da

die Potenziale, welche aufgrund eines falschdurchgeführten Atemmanövers entstehen, um einiges amplitudenstärker sind als die relevanten NMP/EOG, war ein Detektieren und Aussortieren dieser fehlerhaften Aufnahmen nach der Messung weitestgehend möglich. Da diese Fehlanwendung des Atemmanövers jedoch hauptsächlich die älteren Teilnehmenden betraf, ist eine Beeinflussung der Ergebnisse nicht gleichmäßig auf beide untersuchten Gruppen verteilt. Eine mögliche Verbesserung der Durchführbarkeit der Untersuchung könnte in kontinuierlichem Biofeedback mittels Oszillographen bestehen, wobei die Teilnehmenden während der Untersuchung die korrekte Anwendung des velopharyngealen Verschlusses selbst beobachten können. Eine andere Methode besteht darin, dass die Teilnehmenden während der Aufzeichnung jeweils die Luft anhalten. Diese Methode hält die Autorin für nicht sehr praktikabel, da eine jeweilige Ankündigung der Reizung erfolgen müsste und somit die Erwartungshaltung der ProbandInnen die Reaktion auf zentraler Ebene beeinflussen könnte. Eine Ankündigung in Form eines sehr leisen Klickgeräusches besteht allerdings auch bei der in dieser Studie angewandten Technik und ist wegen der Mechanik der Olfaktometers aktuell nicht zu vermeiden. Eine Beeinflussung der abgeleiteten Signale durch diesen akustischen Stimulus ist auf peripherer Ebene aufgrund des Abstandes zwischen akustischem System und Riechschleimhaut eher unwahrscheinlich, bei Ableitung der CSEP jedoch prinzipiell denkbar. Hierbei handelt es sich um einen systematischen Fehler, die Beeinflussung beträfe also in gleicher Ausprägung alle gemessenen Daten. Zur Minimierung dieses möglichen Effekts kamen Kopfhörer zum Einsatz, über die eine Vertäubung mittels weißem Rauschen erfolgte. Die Weiterverarbeitung der Rohdaten durch die Untersucherin stellte ebenfalls eine alle Daten gleichermaßen betreffende Fehlerquelle dar. So erfolgte die Bereinigung von Artefakten, sowie die Markierung der Potenziale heuristisch und entsprechend der Interpretation der Untersuchenden.

Alles in Allem stellt die Untersuchung der Riechschleimhaut mittels Olfaktometer eine fehleranfällige und aufwändige Methode dar. Trotzdem ist diese Methode mit aktuell keiner anderen Technik zu ersetzen. Sie ist es daher durchaus wert, in ihrer Durchführung optimiert zu werden.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigt sich ein sowohl zentral als auch peripher elektrophysiologisch nachweisbarer Alterungsprozess. Das Ausmaß dieser beobachteten Potenzialveränderungen scheint im Vergleich zu den Unterschieden der psychophysischen Testung eher gering. Ein Zusammenhang mit dem biologischen Geschlecht wurde nicht nachgewiesen. Die CSEP zeigten sowohl für die trigeminale als auch für die olfaktorische Reizung altersabhängige Veränderungen, die sich vor allem in einer verminderten Anzahl abgeleiteter Potenziale in höherem Alter, sowie in verlängerten Latenzen und teilweise verminderten Amplituden äußerten. Bei den Schleimhautpotenzialen nahm nur

die Anzahl der abgeleiteten Potenziale altersabhängig ab. Dies lässt auf einen eher zentralbetonten Alterungsprozess der Geruchsverarbeitung schließen.

6 Ausblick

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Ergebnisse eindeutige, aber geringe altersbedingte Unterschiede in der Verarbeitung olfaktorischer und trigeminaler Reize. Diese Unterschiede zeigten sich sowohl auf peripherer als auch auf zentralnervöser Ebene, jedoch mit einem vor allem zentral betonten Prozess. Die im Vergleich zur psychophysischen Testung eher gering ausgeprägten altersabhängigen Veränderungen von EOG und OERP deuten möglicherweise auf Redundanzen im olfaktorischen System oder die Effektivität von möglichen Kompensationsmechanismen hin. Diese gilt es in zukünftigen Studien genauer zu untersuchen. Darüber hinaus stellt sich die Frage, weshalb signifikante Veränderungen von Latenzen und Amplituden zwar bei den zentralen Potenzialen, nicht aber auf peripherer Ebene signifikant nachweisbar waren. Eine Kombination der hier durchgeführten Methodik mit anderen zum Beispiel bildgebenden Verfahren wäre von Interesse, um die elektrophysiologische Verarbeitung von olfaktorischen und auch trigeminalen Reizen noch detaillierter und vielschichtiger untersuchen zu können. Ebenso wäre die Untersuchung einer wesentlich größeren Gruppe zur Generierung einer Sammlung von altersabhängigen Standardwerten von Interesse zur besseren diagnostischen Nutzbarmachung der Elektroolfaktogramme. Eine kleinteiligere Aufteilung der Altersgruppen mit Einschluss einer minderjährigen Gruppe wäre ebenfalls eine Möglichkeit, die in dieser Arbeit erbrachten Ergebnisse zu erweitern. Die standardmäßige Nutzung der Elektroolfaktogramme außerhalb von Studien im allgemeinen, medizinisch-diagnostischen Kontext ist aufgrund ihrer aktuell noch sehr aufwändigen und fehleranfälligen Durchführung noch nicht wirklich denkbar. Ziel wäre daher eine weitere Optimierung der Messmethodik durch beispielsweise Biofeedback zur Atmungskontrolle.

7 Zusammenfassung

Über 50 % der 65- bis 80-Jährigen leiden unter einer verminderten Riechfähigkeit. Strukturelle Veränderungen in der Riechbahn sind wahrscheinliche Gründe. Der altersbedingte histologische Rückgang des olfaktorischen Epithels wird seit langem erforscht. Die Darstellung der altersbedingten peripheren und zentralen Veränderungen auf elektrophysiologischer Ebene ist Thema der vorliegenden Arbeit.

Insgesamt wurden 73 TeilnehmerInnen untersucht, darunter 40 jüngere (davon 25 Frauen, Altersspanne 18-27 Jahre) und 33 ältere (davon 22 Frauen, Altersspanne 50-78 Jahre). Vor der Teilnahme an der elektrophysiologischen Untersuchung erhielten alle ProbandInnen eine nasale Endoskopie, eine standardisierte Anamnese sowie detaillierte Geruchstests mittels Sniffin' Sticks. ProbandInnen mit chronischen Erkrankungen des olfaktorischen Systems oder anderen Bereichen des zentralen Nervensystems wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Zur intranasalen Stimulation wurden olfaktorische und trigeminale Reize verwendet. Als olfaktorische Stimulantien dienten Schwefelwasserstoff als eher unangenehmer und 2-Phenylethylalkohol als eher angenehmer Duft. Zur trigeminalen Stimulation diente Kohlendioxid. Mittels Luftverdünnungsolfaktometrie (Olfaktometer OM6b; Burghart, Deutschland) wurden Stimuli von 500 ms Dauer in einen konstanten Luftstrom von etwa 8 l/min eingebettet. Elektroolfaktogramme wurden als elektrophysiologisches Korrelat der olfaktorischen Rezeptorpotenziale direkt von der Riechschleimhaut abgeleitet. Gleichzeitig erfolgte die EEG-basierte Registrierung chemosensorisch-ereigniskorrelierter Potentiale (CSEP) bzw. bei Reizung mit Duftstoffen olfaktorisch- ereigniskorrelierter Potentiale (OERP). Die Ergebnisse der psychophysischen Riechtests ergaben eine deutlich negative Korrelation mit dem Alter der Teilnehmenden ($r=-0,42$, $p < 0,001$). Obwohl die EOG-Amplituden und Latenzen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen zeigten, wurde ein deutlicher altersabhängiger Rückgang in der Anzahl der registrierten Potentiale festgestellt. Für die zentralnervöse CSEP-Reaktion zeigte sich eine altersabhängige Verkürzung der relevanten Latenzen, so z.B. die P1-Latenz an Elektrodenposition Cz nach Stimulation mit PEA ($t = 3,4$, $p = 0,003$). Eine Korrelation von P2-Amplituden (C_z) und Alter bei Stimulation mit PEA zeigte darüber hinaus einen signifikant negativen Zusammenhang ($p=0,005$, $r=-0,44$). Die Veränderungen der EOG und CSEP entsprachen in ihrer Ausprägung nicht den altersabhängigen Veränderungen in den psychophysischen Testergebnissen. Jedoch zeigen die vorliegenden Ergebnisse einen eher zentral-betonten, aber auch peripher nachweisbaren Alterungsprozess der elektrophysiologischen Geruchsverarbeitung. Die geringe Ausprägung dieser Veränderungen ist möglicherweise Zeichen der Effektivität von Kompensationsmechanismen und systemimmanenten Redundanzen, die es weiter zu erforschen gilt.

8 Summary

More than 50 % of 65- to 80-year-olds suffer from a reduced ability to smell. Structural changes in the olfactory pathway are likely causes. The age-related histological decline of the olfactory epithelium has been researched for a long time. The investigation of these age-related peripheral and central changes on an electrophysiological level is the subject of the present study.

A total of 73 participants were studied, including 40 younger subjects (25 women, age range 18-27 years) and 33 older subjects (22 women, age range 50-78 years). Before participating in the electrophysiological examination, all subjects received a nasal endoscopy, a standardised medical history and detailed olfactory testing using Sniffin' Sticks. Subjects with chronic diseases of the olfactory system or other areas of the central nervous system were not included in the study. Olfactory and trigeminal stimuli were used for intranasal stimulation. The olfactory stimulants were hydrogen sulphide as a rather unpleasant odour and phenylethyl alcohol as a rather pleasant odour. Carbon dioxide was used for trigeminal stimulation. Using air dilution olfactometry (olfactometer OM6b; Burghart Messtechnik GmbH, Holm, Germany), stimuli of 500 ms duration were embedded in a constant air flow of about 8 l/min. Electroolfactograms were derived directly from the olfactory mucosa as an electrophysiological correlate of the olfactory receptor potentials. At the same time, EEG-based registration of chemosensory event-related potentials (CSEP) and olfactory evoked potentials (OERP) was performed.

The results of the psychophysical olfactory tests showed a significant negative correlation with the age of the participants ($r=-0.42$, $p<0.001$). Although the EOG amplitudes and latencies showed no significant difference between the age groups, a significant age-dependent decrease in the number of registered potentials was observed.

For the central nervous CSEP response, an age-dependent shortening of the relevant latencies was shown, e.g. the P1 latency at electrode position Cz after stimulation with PEA ($t = 3.4$, $p = 0.003$). Furthermore, a correlation of P2 amplitudes and age during stimulation with PEA for position Cz showed a significant negative correlation ($p=0.005$, $r=-0.439$).

The changes in EOG and CSEP did not correspond in magnitude to the age-related changes in psychophysical test scores. However, the present results show a more centrally accentuated, but also peripherally detectable ageing process in electrophysiological odour processing. The low expression of these changes is possibly a sign of the effectiveness of compensatory mechanisms and system-immanent redundancies that need to be further investigated.

9 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Schemazeichnung vom Aufbau der Nase. Verteilung des olfaktorischen Epithels (hellblau) von der Riechspalte bis auf die obere und mittlere Nasenmuschel (violett). Pfeile zeigen Fließrichtung des Luftstroms (modifiziert nach Schünke et al., 2015). . 11
- Abbildung 2 links: Aufbau des olfaktorischen Epithels mit ORN (olfaktorischen Rezeptorneuronen), Basalzellen und Stützzellen (modifiziert nach Lüllmann-Rauch und Asan, 2015) rechts: mikroskopische Aufnahme einer Probe des menschlichen Riechepithels; der Pfeil zeigt auf eine Basalzelle (aus Witt, 2020)..... 12
- Abbildung 3 links: Molekulare Vorgänge in einem Zilium bei der Transformation (ATP=Adenosintriphosphat, AC = Adenylatcyklase, cAMP = zyklisch Adenosinmonophosphat, G = olfaktorisches G-Protein) (modifiziert nach (Fahlke et al., 2015)); rechts: Umwandlung des Rezeptorpotenzials in ein Aktionspotenzial und Fortleitung des Aktionspotenzials im olfaktorischen Nerv. 13
- Abbildung 4 Schematische Übersicht der Riechbahn vom ORN in die verschiedenen Riechcortices (Schaubild modifiziert nach Witt, 2020) 14
- Abbildung 5 Schematisierte Darstellung der Funktionsweise des Olfaktometers. Zwei Luftströme (Kontrollluft bzw. Verdünnungsluft + Duft) fließen mit der gleichen Flussrate, Temperatur (37°C) und Feuchtigkeit (>80%) in Richtung des Probanden. Eine Vakuumabsaugung ist so programmiert und konstruiert, dass sie je nach Modus den einen oder den anderen Luftstrom absaugt. Auf diese Weise erreicht während des ISI die duftlose Kontrollluft den Probanden und während der Stimulation der verdünnte Duft. 20
- Abbildung 6 Beispielhafte Darstellung der häufigsten EEG-Frequenzbänder (aus Masuhr et al., 2013)..... 21
- Abbildung 7 Beispielhafte Markierung eines schematischen OERP. Die Spannung wird mit dem negativen Pol nach oben angegeben. Die Reizantwort liegt zwischen P1 (blau) und N2 (gelb). N1(grün) und P2 (lila) markieren Haupt-Wendepunkte der Kurve. (Markierung der Punkte P1, N1, P2 und N2 basierend auf Ergebnissen von Kobal et al. (1992), Evans et al. (1993) und Hummel et al. (2000)) 23
- Abbildung 8 Beispielhafte Markierung für die Auswertung eines EOG auf einen H₂S-Stimulus. Die Spannung wird mit dem negativen Pol nach oben angegeben. Die Reizantwort liegt zwischen P1 (gelb) und P2 (blau). N1 (orange) markiert die maximale Amplitude. ... 25
- Abbildung 9 Vergleich A) Darstellung der Zeit-Frequenz-Analyse bei phasenverriegelten EEG-Antworten auf trigeminale und olfaktorische chemosensorische Stimulation B) Darstellung der Zeit-Frequenz-Analyse bei nicht phasenverriegelten EEG-Antworten

auf trigeminale und olfaktorische/chemosensorische Stimulation. (modifiziert nach Huart et. al. (2012)).....	27
Abbildung 10 Die Grafik zeigt die durchschnittliche Zahl der korrekten Duftidentifikationen von insgesamt 6 präsentierten Düften in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Es zeigen sich bei Männern und Frauen abfallende Kurven etwa ab dem 45. Lebensjahr. Es handelt sich um Ergebnisse des National Geographic Smell Survey (Wysocki und Gilbert, 1989).....	28
Abbildung 11 Schematische Darstellung des Ablaufs der Untersuchung. Im ersten Abschnitt wird die Erfüllung der Teilnahmebedingungen sichergestellt. Erst dann folgt der zweite Abschnitt.....	33
Abbildung 12 Burghart „Sniffin Sticks“ zur Untersuchung des Riechvermögens (aus „Produktkatalog für Riech- und Schmecktests zur Testung des Geruchs- und Geschmackssinns mit „Sniffin` Sticks & Taste Strips“, Seite 2, Burghart Messtechnik GmbH, Holm, Deutschland).....	35
Abbildung 13 Schematische Darstellung des Ablaufs einer Bestimmung der Riechschwelle mit den „Sniffin` Sticks“. Begonnen wird bei der niedrigsten Konzentration (16) und dann solange gesteigert, bis der/die ProbandIn zwei Stifte einer Konzentration richtig identifiziert. Dann wird bei der nächstniedrigeren Konzentration fortgefahren. Die Wendepunkte der letzten 4 Abschnitte werden gemittelt und ergeben die Riechschwelle der ProbandIn.....	36
Abbildung 14 Schematisierte Darstellung der Reizableitung. Zur Registrierung einer möglichen Signalüberlagerung durch Augapfelbewegungen wird eine Elektrode über dem rechten Auge angebracht (EOcG = Elektrooculogramm). Zur Minderung von allgemeinen Signalüberlagerungen werden drei Referenzelektroden (an beiden Ohrläppchen und an den Nasenrücken kontralateral der Elektrode) geklebt. Das NMP=negative Mukosapotenzial bzw. EOG=Elektroolfaktogramm wird direkt von der Nasenschleimhaut abgeleitet. Jeweils eine Erdung wird auf den Mastoiden befestigt. Die rechte Abbildung zeigt schematisch die registrierten Signale.....	39
Abbildung 15 links: Fotodokumentation des Olfaktometers mit Computer. rechts: Fotodokumentation ProbandIn mit EEG- und Nasenelektrode, Elektrodenhalterung und Duftschlauch.....	40
Abbildung 16 Schematische Darstellung der velo-pharyngealen Verschlussatmung (modifiziert nach Thesen und Murphy (2001))	40
Abbildung 17 Schematische Darstellung zweier Ableitsegmente einer Sequenz. Die Aufzeichnung beginnt mit der Stimulus-Latenz (Lt.) von 0,5 s (Sekunden). Darauf folgt ein nahezu rechteckiger Stimulus (S) für 0,5 s. 7,192s nach Stimulus-Ende endet die Aufzeichnung. Es folgt eine Pause, die zwischen 17 und 23 s variiert. Dann beginnen	

<p>eine neue Aufzeichnung und Stimulation. ISI = Interstimulusintervall; Aufzeichnung = Zeitraum, der registriert wurde (entspricht 1024 Messpunkten bei einer Frequenz von 125 Hz).....</p>	41
<p>Abbildung 18 (A-D) Korrelation von SDI- (A), S- (B), D- (C) und I-Werten (D) und Alter. Die X-Achse markiert das Alter, während die Y-Achse den jeweiligen SDI-/S-/D-/I-Wert angibt. Die rote Linie spiegelt als Trendlinie die Korrelation beider Werte wider.</p>	47
<p>Abbildung 19 Boxplot zur Verteilung der Riechschwelen in den Gruppen "männlich" (blau) und "weiblich" (rot). Es zeigen sich höhere S-Werte und somit verminderte Riechschwelen bei den weiblichen TeilnehmerInnen.</p>	48
<p>Abbildung 20 Säulendiagramm zur Darstellung der Anzahl der abgeleiteten EOG/NMP in Abhängigkeit von Alter und Art des Stimulus. Es zeigen sich eindeutig mehr abgeleitete Antwortpotentiale in der jüngeren im Vergleich zur älteren Teilnehmergruppe.</p>	50
<p>Abbildung 21 Säulendiagramm zur Darstellung der Anzahl der abgeleiteten CSEP in Abhängigkeit von Alter und Art des Stimulus. Es zeigen sich eindeutig mehr abgeleitete Antwortpotentiale in der jüngeren im Vergleich zur älteren Teilnehmergruppe.</p>	55
<p>Abbildung 22 A) Korrelation der hedonischen Bewertung und der Intensitätsbewertung für H₂S. B) Korrelation der hedonischen Bewertung und der Intensitätsbewertung für PEA. Es zeigt sich für beide Stimulanzen ein linearer Zusammenhang (orange Trendlinie)...</p>	62

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Liste der Ein- und Ausschlusskriterien für ProbandInnen zur Teilnahme an der Studie.....	34
Tabelle 2 Übersicht der unteren SDI-Grenzwerte für Normosmie verschiedener Altersgruppen basierend auf Daten einer Studie von Oleszkiewicz et al. aus dem Jahr 2019.....	37
Tabelle 3 Übersicht zu verwendeten olfaktorischen und trigeminalen Reizstoffen mit Konzentration.....	42
Tabelle 4 Altersstruktur der Teilnehmenden in Mittelwert und Standardabweichung aufgeteilt nach Altersgruppen.....	45
Tabelle 5 Altersstruktur der Teilnehmenden in Mittelwert und Standardabweichung aufgeteilt nach Geschlecht. Standardabweichung und Alter sind im Mittel in beiden Gruppen nah beieinander.....	45
Tabelle 6 Ergebnisse der SDI-Testung mittels „Sniffin‘ Sticks“ in Mittelwerten und Standardabweichungen. Aufteilung derselben Grundgesamtheit einmal nach Altersgruppenzugehörigkeit und einmal nach Geschlechtergruppenzugehörigkeit....	46
Tabelle 7 Übersicht über Signifikanz p und Effektstärken (Cohens d und Hedges g) für die Mittelwertvergleiche der SDI-Testergebnisse (SDI-Wert, Schwellenwert, Diskriminationswert, Identifikationswert). Verglichen wurden die Mittelwerte dieser Parameter von junger und alter Teilnehmergruppe. Für alle 4 Werte (SDI-, S-, D- und I-Wert) ergab sich im Levene-Test Varianzhomogenität unter den Gruppen ($p > 0,05$). Es zeigten sich signifikante Unterschiede mit mittelgradigen bis hohen Effektstärken in allen Kategorien.....	47
Tabelle 8 Diese Tabelle zeigt die Anzahl der von der Nasenschleimhaut abgeleiteten Potenziale geteilt in Antwortpotenziale (EOG/NMP) und Potenziale ohne Reizantwort. Die ermittelten Potenziale sind aufgeschlüsselt nach Altersgruppen (jung, alt), Duftexposition (PEA, H ₂ S, CO ₂) und Geschlechtergruppen. Die Werte der letzten Spalte „Gesamt“ ergeben sich aus der Summe der insgesamt in die Auswertung eingeflossenen Messungen exklusive der zuvor aussortierten Artefakte.....	51
Tabelle 9 Übersicht über Korrelationen zwischen EOG/NMP-Amplituden und SDI-Werten. Es zeigen sich mittelgradig positive Zusammenhänge zwischen Amplitude N1 nach H ₂ S und den SDI-, D- und I-Werten der ProbandInnen. Ebenfalls zeigt ein mittelgradig negativer Zusammenhang zwischen Amplitude P1 nach CO ₂ -Stimulation und den D-Werten der ProbandInnen.....	53
Tabelle 10 Anzahl von der Kopfhaut abgeleiteter Antwortpotenziale (CSEP/OERP) aufgeteilt nach Alter. Die Werte der letzten Spalte „Gesamt“ geben die Summe der gewerteten Messungen je Duft und Gruppe exklusive vorher aussortierter Artefakte an.....	54

Tabelle 11 Übersicht der p1-Latenzen und Potenzialdauern p1p2, welche im Mittelwertvergleich einen signifikanten Unterschied zwischen Jung und Alt zeigten. Die Tabelle gibt neben den dem Vergleich zugrunde liegenden Mittelwerten auch die p-Werte und die Effektstärken an. Signifikant höhere p1-Latenzen zeigten die älteren TeilnehmerInnen bei den Reaktionen gemessen an Elektrode Cz sowohl nach PEA als auch nach CO ₂ -Stimulation. Die Reaktionsdauer p1p2 ist für die Stimulation mit PEA und CO ₂ bei jüngeren größer als bei den älteren Probandinnen.....	56
Tabelle 12 Korrelation von p1-Latenz an Position Cz bei Stimulation mit PEA in einer Gruppe mit SDI-Werten ausschließlich größer/gleich 31. Es zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen Alter und p1-Latenz.	56
Tabelle 13 Liste der signifikant unterschiedlichen Potenzialdauern der beiden Gruppen "männlich" und "weiblich". Es zeigen sich für die Stimulation mit CO ₂ an allen drei Elektrodenpositionen höhere n1p2-Latenzen bei den Männern im Vergleich zu den Frauen. Bei allen drei Mittelwertvergleichen bestand keine Varianzhomogenität.	57
Tabelle 14 Korrelation des Alters mit unterschiedlichen Parametern bei einer Gruppe mit SDI >31. Es zeigt sich ein negativer Zusammenhang mit der P2-Amplitude bei Stimulation mit PEA an Position Cz sowie ein positiver Zusammenhang mit der Amplitudendifferenz N1-P2 für Stimulation mit CO ₂ an Position Cz.	58
Tabelle 15 Diese Tabelle zeigt die Mittelwerte der Gruppen weiblich und männlich für die CSEP-Amplituden. Es sind ausschließlich die im Mittelwertvergleich signifikant unterschiedlichen Mittelwerte aufgeführt. Dies betrifft die N1- und P2-Amplituden an Position Fz nach Stimulation mit PEA und die N1-Amplitude an Position Cz nach Stimulation mit CO ₂ . Bei den Mittelwertvergleichen bestand außer bei CO ₂ (Cz) keine Varianzhomogenität. Die Effektstärken bewegen sich im mittleren Bereich.	58
Tabelle 16 Korrelation der D-Werte der ProbandInnen mit den N1-Amplituden an Elektrodenposition Cz nach Stimulation mit H ₂ S. Es zeigt sich ein mittelgradig positiver Zusammenhang.....	59
Tabelle 17 Hedonische Bewertungen der während der elektrophysiologischen Untersuchung wahrgenommenen Düfte durch die ProbandInnen in Mittelwerten und Standardabweichung.....	60
Tabelle 18 Korrelation von hedonischer Bewertung „Gefallen“ (1-10) von PEA und Alter der Teilnehmenden. Aufgelistet sind die Anzahl N, der p-Wert und der Korrelationswert r nach Pearson. Es zeigt sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen dem Alter und der Bewertung.....	60
Tabelle 19 Intensitätsbewertungen der während der elektrophysiologischen Untersuchung wahrgenommenen Düfte durch die ProbandInnen in Mittelwerten und Standardabweichungen.....	61

Tabelle 20 Korrelation von Bewertungen in den Kategorien „Gefallen“ und „Intensität“ der weiblichen Teilnehmenden mit verschiedenen Parametern der CSEP. Aufgeschlüsselt wurde nach Kategorie, Stimulus, Ableitungselektrode, Parameter, Anzahl N, p-Wert und Pearson r. Es zeigen sich mehrere signifikante Zusammenhänge.63

11 Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
AC	Adenylatcyklase
ca.	circa
Ca ²⁺	Calcium(-Ion)
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
Cl ⁻	Chlorid(-Ion)
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
cm	Zentimeter
CSEP	chemosensorisch-ereigniskorrelierte Potenziale
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalogramm
EOG	Elektroolfaktogramm
EOcG	Elektrookulogramm
ERP	event-related potentials = ereigniskorrelierte Potenziale
et al.	et aliae
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
H ₂ S	Schwefelwasserstoff
Hz	Hertz
i.S.	im Sinne
ISI	Interstimulusintervall
i.V.m.	in Verbindung mit
LDS	Leistungsdichtespektren
Mb.	Morbus
µm	Mikrometer
Mm	Millimeter
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
N.	Nervus
Na ²⁺	Natrium(-Ion)
Ncl.	Nucleus
NMP	Negatives Mukosapotential
OB	olfactory Bulb = Bulbus olfactorius
OE	olfaktorisches Epithel
OERP	olfaktorisch-ereigniskorreliertes Potenzial (englisch: <i>olfactory event-related potential</i>)

ORN	olfaktorisches Rezeptorneuron
OR	olfaktorischer Rezeptor
PEA	2-Phenylethanol
PET	Positronenemissionstomographie
s	Sekunden
Sig.	Signifikanz
SDI	Schwelle, Diskrimination, Identifikation
u.a.	unter anderem
UPSIT	University of Pensilvania Identification Test
V ₁	erster Ast des Nervus trigeminus (Nervus ophtalmicus)
V ₂	zweiter Ast des Nervus trigeminus (Nervus maxillaris)
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

12 Literaturverzeichnis

- Ajmani GS, Suh HH, Wroblewski KE, Pinto JM. 2017. Smoking and olfactory dysfunction: A systematic literature review and meta-analysis. *Laryngoscope*, 127(8):1753–1761 DOI: 10.1002/lary.26558.
- Allison T, Wood CC, Goff WR. 1983. Brain stem auditory, pattern-reversal visual, and short-latency somatosensory evoked potentials: latencies in relation to age, sex, and brain and body size. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 55(6):619–636 DOI: 10.1016/0013-4694(83)90272-9.
- Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S. 2007. *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart DOI: 10.1055/b-002-46981.
- Bartolo M, Serrao M, Gamgebeli Z, Alpaidze M, Perrotta A, Padua L, Pierelli F, Nappi G, Sandrini G. 2013. Modulation of the human nociceptive flexion reflex by pleasant and unpleasant odors. *Pain*, 154(10):2054–2059 DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.032.
- Beauchamp J, Scheibe M, Hummel T, Buettner A. 2014. Intranasal odorant concentrations in relation to sniff behavior. *Chem Biodivers*, 11(4):619–638 DOI: 10.1002/cbdv.201300320.
- Bende M. 1983. The effect of topical decongestant on blood flow in normal and infected nasal mucosa. *Acta Otolaryngol*, 96(5–6):523–527 DOI: 10.3109/00016488309132740.
- Bensafi M, Iannilli E, Gerber J, Hummel T. 2008. Neural coding of stimulus concentration in the human olfactory and intranasal trigeminal systems. *Neuroscience*, 154(2):832–838 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.03.079.
- Bensafi M, Rouby C, Farget V, Bertrand B, Vigouroux M, Holley A. 2002. Psychophysiological correlates of affects in human olfaction. *Neurophysiol Clin*, 32(5):326–332 DOI: 10.1016/s0987-7053(02)00339-8.
- Berlit P. 2007. *Basiswissen Neurologie*. 6., überar. Springer Medizin, Berlin DOI: 10.1007/978-3-642-37784-6.
- Berlit P. 2016. *Memorix Neurologie*. 6., überar. Thieme, Stuttgart [u.a.] DOI: 10.1055/b-0035-127818.
- Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, Greenberg RA. 1987. Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. *Anat Rec*, 218(1):73–87 DOI: 10.1002/ar.1092180112.
- Boyle JA, Heinke M, Gerber J, Frasnelli J, Hummel T. 2007. Cerebral activation to intranasal chemosensory trigeminal stimulation. *Chem Senses*, 32(4):343–353 DOI: 10.1093/chemse/bjm004.
- Brämerson A, Nordin S, Bende M. 2007. Clinical experience with patients with olfactory complaints, and their quality of life. *Acta Otolaryngol*, 127(2):167–174 DOI: 10.1080/00016480600801357.

- Brand G. 2006. Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(7):908–917 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2006.01.002.
- Brauchli P, Rüegg PB, Etzweiler F, Zeier H. 1995. Electrocortical and autonomic alteration by administration of a pleasant and an unpleasant odor. *Chem Senses*, 20(5):505–515 DOI: 10.1093/chemse/20.5.505.
- v. Brunn A. 1892. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der menschlichen Nasenhöhle. *Arch für mikroskopische Anat*, 39(1):632–651 DOI: 10.1007/BF02961542.
- Cahill L, McGaugh JL. 1996. Modulation of memory storage. *Curr Opin Neurobiol*, 6(2):237–242 DOI: 10.1016/s0959-4388(96)80078-x.
- Cain WS, Murphy CL. 1980. Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature*, 284(5753):255–257 DOI: 10.1038/284255a0.
- Cain WS, Stevens JC. 1989. Uniformity of Olfactory Loss in Aging. *Ann N Y Acad Sci*, 561(1):29–38 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb20967.x.
- Calof AL, Hagiwara N, Holcomb JD, Mumm JS, Shou J. 1996. Neurogenesis and cell death in olfactory epithelium. *J Neurobiol*, 30(1):67–81 DOI: 10.1002/(SICI)1097-4695(199605)30:1<67::AID-NEU7>3.0.CO;2-E.
- Chalke HD, Dehwhurst JR, Ward CW. 1958. Loss of sense of smell in old people: a possible contributory factor in accidental poisoning from town gas. *Public Health*, 72(6):223–230 DOI: 10.1016/s0033-3506(58)80053-0.
- Child KM, Herrick DB, Schwob JE, Holbrook EH, Jang W. 2018. The neuroregenerative capacity of olfactory stem cells is not limitless: Implications for aging. *J Neurosci*, 38(31):6806–6824 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3261-17.2018.
- Cho SH, Hong SJ, Han B, Lee SH, Suh L, Norton J, Lin D, Conley DB, Chandra R, Kern RC, Tan BK, Kato A, Peters A, Grammer LC, Schleimer RP. 2013. Age-related differences in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 129(3):858–860 DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.002.
- Cohen J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. L. Erlbaum Associates, Hillsdale, N.J.
- Costanzo RM, Graziadei PP. 1983. A quantitative analysis of changes in the olfactory epithelium following bulbectomy in hamster. *J Comp Neurol*, 215(4):370–381 DOI: 10.1002/cne.902150403.
- Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. 1994. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature*, 372(6508):770–773 DOI: 10.1038/372770a0.
- Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chem Senses*, 39(3):185–194 DOI: 10.1093/chemse/bjt072.
- Desmedt JE, Ozaki I. 1991. SEPs to finger joint input lack the N20-P20 response that is evoked by tactile inputs: contrast between cortical generators in areas 3b and 2 in humans.

- Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 80(6):513–521 DOI: 10.1016/0168-5597(91)90133-i.
- Doty R, Cometto-Muñiz J. 2003. Trigeminal chemosensation. In: Handbook of Olfaction and Gustation. S. 981–1000.
- Doty RL, Applebaum S, Zusho H, Settle RG. 1985. Sex differences in odor identification ability: A cross-cultural analysis. *Neuropsychologia*, 23(5):667–672 DOI: 10.1016/0028-3932(85)90067-3.
- Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. 1978. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav*, 20(2):175–185 DOI: 10.1016/0031-9384(78)90070-7.
- Doty R L, Cameron EL. 2009. Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiol Behav*, 97(2):213–228 DOI: 10.1016/j.physbeh.2009.02.032.
- Doty R L., Cameron EL. 2009. Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiol Behav*, 97(2):213–228 DOI: 10.1016/j.physbeh.2009.02.032.
- Doty RL, Kamath V. 2014. The influences of age on olfaction: A review. *Front Psychol*, 5(FEB):1–20 DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00020.
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. 1984. Smell identification ability: Changes with age. *Science* (80-), 226(4681):1441–1443 DOI: 10.1126/science.6505700.
- Duffy VB, Backstrand JR, Ferris AM. 1995. Olfactory dysfunction and related nutritional risk in free-living, elderly women. *J Am Diet Assoc*, 95(8):876–879 DOI: 10.1016/S0002-8223(95)00244-8.
- Edelstein DR. 1996. Aging of the Normal Nose in Adults. *Laryngoscope*, 106(S81):1–25 DOI: <https://doi.org/10.1097/00005537-199609001-00001>.
- Ehrlichman H, Halpern JN. 1988. Affect and Memory: Effects of Pleasant and Unpleasant Odors on Retrieval of Happy and Unhappy Memories. *J Pers Soc Psychol*, 55(5):769–779 DOI: 10.1037/0022-3514.55.5.769.
- Emmerson-Hanover R, Shearer DE, Creel DJ, Dustman RE. 1994. Pattern reversal evoked potentials: gender differences and age-related changes in amplitude and latency. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 92(2):93–101 DOI: 10.1016/0168-5597(94)90049-3.
- Evans WJ, Cui L, Starr A. 1995. Olfactory event-related potentials in normal human subjects: effects of age and gender. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 95(4):293–301 DOI: 10.1016/0013-4694(95)00055-4.
- Evans WJ, Starr A. 1992. Stimulus parameters and temporal evolution of the olfactory evoked potential in rats. *Chem Senses*, 17(1):61–77 DOI: 10.1093/chemse/17.1.61.
- Fahlke C, Linke W, Raßler B, Wiesner R. 2015. Taschenatlas Physiologie, Hrsg. 9., vollständig

- überarbeitete Auflage. :469 DOI: 10.1055/b-006-149287.
- Féron F, Perry C, McGrath JJ, Mackay-Sim A. 1998. New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 124(8):861–866 DOI: 10.1001/archotol.124.8.861.
- Finger TE, Böttger B. 1993. Peripheral peptidergic fibers of the trigeminal nerve in the olfactory bulb of the rat. *J Comp Neurol*, 334(1):117–124 DOI: 10.1002/cne.903340110.
- Finger TE, Böttger B, Schaefer ML, Silver WL. 2002. Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: A potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *J Comp Neurol*, 444(3):221–226 DOI: 10.1002/cne.10143.
- Firestein S. 2001. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*, 413(6852):211–218 DOI: 10.1038/35093026.
- Fitzek M, Patel PK, Solomon PD, Lin B, Hummel T, Schwob JE, Holbrook EH. 2022. Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb. *J Comp Neurol*, 530(12):2154–2175 DOI: 10.1002/cne.25325.
- Frasnelli J, Albrecht J, Bryant B, Lundström JN. 2011. Perception of specific trigeminal chemosensory agonists. *Neuroscience*, 189:377–383 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.04.065.
- Frasnelli J, Hummel T. 2003. Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: Is it a peripheral event? *Brain Res*, 987(2):201–206 DOI: 10.1016/S0006-8993(03)03336-5.
- Frasnelli J, Schuster B, Hummel T. 2007. Interactions between olfaction and the trigeminal system: What can be learned from olfactory loss. *Cereb Cortex*, 17(10):2268–2275 DOI: 10.1093/cercor/bhl135.
- Frasnelli J, Wohlgemuth C, Hummel T. 2005. The influence of stimulus duration on odor perception. *Int J Psychophysiol*, 62(1):24–29 DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2005.11.006.
- Gamstorp I. 1963. Normal conduction velocity of ulnar, median and peroneal nerves in infancy, childhood and adolescence. *Acta Paediatr Suppl:SUPPL146:68-76* DOI: 10.1111/j.1651-2227.1963.tb05519.x.
- Ganjaei KG, Soler ZM, Mappus ED, Worley ML, Rowan NR, Garcia GJM, Matthews LJ, Dubno JR, Eckert MA, Schlosser RJ. 2019. Radiologic changes in the aging nasal cavity. *Rhinology*, 57(2):117–124 DOI: 10.4193/Rhin18.096.
- Getchell T V, Margolis FL, Getchell ML. 1984. Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction. *Prog Neurobiol*, 23(4):317–345 DOI: 10.1016/0301-0082(84)90008-x.
- Gopinath B, Sue CM, Kifley A, Mitchell P. 2012. The association between olfactory impairment and total mortality in older adults. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*, 67 A(2):204–209 DOI: 10.1093/gerona/glr165.
- Hacke W. 2010. *Neurologie*. 13. vollst. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

- Haehner A, Gruenewald G, DiBenedetto M, Hummel T. 2011. Responses to olfactory and intranasal trigeminal stimuli: relation to the respiratory cycle. *Neuroscience*, 175:178–183 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.11.038>.
- Hahn CG, Han LY, Rawson NE, Mirza N, Borgmann-Winter K, Lenox RH, Arnold SE. 2005. In vivo and in vitro neurogenesis in human olfactory epithelium. *J Comp Neurol*, 483(2):154–163 DOI: 10.1002/cne.20424.
- Hari R, Portin K, Kettenmann B, Jousmäki V, Kobal G. 1997. Right-hemisphere preponderance of responses to painful CO₂ stimulation of the human nasal mucosa. *Pain*, 72(1–2):145–151 DOI: 10.1016/S0304-3959(97)00023-7.
- Harkins SW, Chapman RC. 1976. Detection and decision factors in pain perception in young and elderly men. *Pain*, 2(3):253–264 DOI: 10.1016/0304-3959(76)90004-X.
- Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T. 2010. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol*, 32(10):1062–1067 DOI: 10.1080/13803391003683070.
- Hinds JW, McNelly NA. 1981. Aging in the rat olfactory system: correlation of changes in the olfactory epithelium and olfactory bulb. *J Comp Neurol*, 203(3):441–453 DOI: 10.1002/cne.902030308.
- Hirai T, Kojima S, Shimada A, Umemura T, Sakai M, Itakura C. 1996. Age-related changes in the olfactory system of dogs. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 22(6):531–539 DOI: 10.1111/j.1365-2990.1996.tb01132.x.
- Hof PR, Glannakopoulos P, Bouras C. 1996. The neuropathological changes associated with normal brain aging. *Histol Histopathol*, 11(4):1075–1088.
- Holbrook EH, Wu E, Curry WT, Lin DT, Schwob JE. 2011. Immunohistochemical characterization of human olfactory tissue. *Laryngoscope*, 121(8):1687–1701 DOI: 10.1002/lary.21856.
- Huart C, Legrain V, Hummel T, Rombaux P, Mouraux A. 2012. Time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials to characterize the cortical representation of odors in humans. *PLoS One*, 7(3) DOI: 10.1371/journal.pone.0033221.
- Hummel T. 2000. Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol*, 36:147–155 DOI: 10.1016/S0167-8760(99)00108-7.
- Hummel T, Barz S, Pauli E, Kobal G. 1998. Chemosensory event-related potentials change with age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108(2):208–217 DOI: 10.1016/s0168-5597(97)00074-9.
- Hummel T, Doty RL, Yousem DM. 2005. Functional MRI of intranasal chemosensory trigeminal activation. *Chem Senses*, 30 Suppl 1:i205-6 DOI: 10.1093/chemse/bjh186.
- Hummel T, Gruber M, Pauli E, Kobal G. 1994. Chemo-somatosensory event-related potentials in response to repetitive painful chemical stimulation of the nasal mucosa.

- Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect, 92(5):426–432 DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90020-5).
- Hummel T, Knecht M, Kobal G. 1996. Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain Res*, 717(1–2):160–164 DOI: 10.1016/0006-8993(96)00094-7.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the „Sniffin” Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects“. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3):237–243 DOI: 10.1007/s00405-006-0173-0.
- Hummel T, Schiessl C, Wendler J, Kobal G. 1996. Peripheral electrophysiological responses decrease in response to repetitive painful stimulation of the human nasal mucosa. *Neurosci Lett*, 212(1):37–40 DOI: 10.1016/0304-3940(96)12767-1.
- Hummel T, Seo HS, Pellegrino R, Heilmann S. 2017. Electro-Olfactograms in Humans in Response to Ortho- and Retronasal Chemosensory Stimulation. *Chemosens Percept*, 10(4):114–118 DOI: 10.1007/s12078-016-9217-z.
- Hummel T, Stupka G, Haehner A, Poletti SC. 2018. Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhinology*, 56(4):330–335 DOI: 10.4193/Rhin17.163.
- Hummel T, Welge-Lüssen A. 2009. Riech- und Schmeckstörungen, Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze.
- Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D, Huttenbrink KB, Kamel R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Leopold DA, Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjarne P, Stuck BA, Vodicka J, Welge-Luessen A. 2017. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol J*, 0(0):1–30 DOI: 10.4193/rhin16.248.
- Huttunen J, Kobal G, Kaukoranta E, Hari R. 1986. Cortical responses to painful CO₂ stimulation of nasal mucosa; a magnetoencephalographic study in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 64(4):347–349 DOI: 10.1016/0013-4694(86)90159-8.
- Jaffe AB, Toran-Allerand CD, Greengard P, Gandy SE. 1994. Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid β precursor protein. *J Biol Chem*, 269(18):13065–13068 DOI: 10.1016/s0021-9258(17)36796-0.
- Jinks A, Laing DG. 1999. Temporal processing reveals a mechanism for limiting the capacity of humans to analyze odor mixtures. *Brain Res Cogn Brain Res*, 8(3):311–325 DOI:

10.1016/s0926-6410(99)00034-8.

- Joyner RE. 1963. Olfactory acuity in an industrial population. *J Occup Med*, 5:37–42.
- Kalmey JK, Thewissen JGM, Dluzen DE. 1998. Age-related size reduction of foramina in the cribriform plate. *Anat Rec*, 251(3):326–329 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0185(199807)251:3<326::AID-AR7>3.0.CO;2-T.
- Kelly JT, Prasad AK, Wexler AS. 2000. Detailed flow patterns in the nasal cavity. *J Appl Physiol*, 89(1):323–337 DOI: 10.1152/jappl.2000.89.1.323.
- Kemble F. 1967. Conduction in the normal adult median nerve: the different effect of ageing in men and women. *Electromyography*, 7(4):275–287.
- Kemper TL. 1994. Neuroanatomical and neuropathological changes during aging and dementia. In: *Clinical neurology of aging*, 2nd ed. Oxford University Press, New York, NY, US, S. 3–67.
- Kenshalo DRS. 1986. Somesthetic sensitivity in young and elderly humans. *J Gerontol*, 41(6):732–742 DOI: 10.1093/geronj/41.6.732.
- Kettenmann B, Hummel C, Stefan H, Kobal G. 1997. Multiple olfactory activity in the human neocortex identified by magnetic source imaging. *Chem Senses*, 22(5):493–502 DOI: 10.1093/chemse/22.5.493.
- Kirstein CL, Coopersmith R, Bridges RJ, Leon M. 1991. Glutathione levels in olfactory and non-olfactory neural structures of rats. *Brain Res*, 543(2):341–346 DOI: 10.1016/0006-8993(91)90047-y.
- Klemm WR, Lutes SD, Hendrix D V, Warrenburg S. 1992. Topographical EEG maps of human responses to odors. *Chem Senses*, 17(3):347–361 DOI: 10.1093/chemse/17.3.347.
- Knecht M, Hummel T. 2004. Recording of the human electro-olfactogram. *Physiol Behav*, 83(1 SPEC. ISS.):13–19 DOI: 10.1016/j.physbeh.2004.07.024.
- Kobal G. 1981. *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns*. Thieme, Stuttgart, Thieme-Copythek, New York.
- Kobal G. 1985. Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. *Pain*, 22(2):151–163 DOI: 10.1016/0304-3959(85)90175-7.
- Kobal G, Hummel C. 1988. Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 71(4):241–250 DOI: 10.1016/0168-5597(88)90023-8.
- Kobal G, Hummel T. 2001. Olfactory Event-Related Potentials. Simon S, Nicolelis M *Methods Chemosens Res* CRC Press DOI: 10.1201/9781420038729.ch17.
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. „Sniffin” sticks”: screening of olfactory performance.“ *Rhinology*, 34(4):222–226.
- Kobal G, Plattig KH. 1978. [Objective olfactometry: methodological annotations for recording olfactory EEG-responses from the awake human]. *EEG-EMG Zeitschrift fur*

- Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete, 9(3):135–145.
- Kolmer W. 1927. Bemerkungen über die Regio olfactoria der Anthropoiden. *Z Anat Entwicklungsgesch*, 84(1):160–170 DOI: 10.1007/BF02117901.
- Kolmer W, Lauber H. 1936. Haut und Sinnesorgane. *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen vol 3/1*. In: Springer Berlin, Heidelberg, S. VIII, 782 DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-21655-2>.
- Kondo K, Kikuta S, Ueha R, Suzukawa K, Yamasoba T. 2020. Age-Related Olfactory Dysfunction: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. *Front Aging Neurosci*, 12(July):1–16 DOI: 10.3389/fnagi.2020.00208.
- Krishna NS, Getchell T V, Dhooper N, Awasthi YC, Getchell ML. 1995. Age- and gender-related trends in the expression of glutathione S-transferases in human nasal mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 104(10 Pt 1):812–822 DOI: 10.1177/000348949510401012.
- Krmpotić-Nemanić J. 1969. Presbycusis, presbystasis and presbyosmia as consequences of the analogous biological process. *Acta Otolaryngol*, 67(2–6):217–223 DOI: 10.3109/00016486909125446.
- Krmpotić-Nemanić J, Padovan I, Vinter I, Jalsovec D. 1998. Development of the cribriform plate and of the lamina mediana. *Ann Anat = Anat Anzeiger Off organ Anat Gesellschaft*, 180(6):555–559 DOI: 10.1016/S0940-9602(98)80065-4.
- Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. 2003. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses*, 28(8):691–694 DOI: 10.1093/chemse/bjg061.
- Lapid H, Hummel T. 2012. Recording odor-evoked response potentials at the human olfactory epithelium. *Chem Senses*, 38(1):3–17 DOI: 10.1093/chemse/bjs073.
- Lapid H, Hummel T. 2013. Recording odor-evoked response potentials at the human olfactory epithelium. *Chem Senses*, 38(1):3–17 DOI: 10.1093/chemse/bjs073.
- Lapid H, Seo HS, Schuster B, Schneidman E, Roth Y, Harel D, Sobel N, Hummel T. 2009. Odorant concentration dependence in electroolfactograms recorded from the human olfactory epithelium. *J Neurophysiol*, 102(4):2121–2130 DOI: 10.1152/jn.91321.2008.
- Lapid H, Shushan S, Plotkin A, Voet H, Roth Y, Hummel T, Schneidman E, Sobel N. 2011. Neural activity at the human olfactory epithelium reflects olfactory perception. *Nat Neurosci*, 14(11):1455–1461 DOI: 10.1038/nn.2926.
- Larsson M, Nilsson L-G, Olofsson JK, Nordin S. 2004. Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chem Senses*, 29(6):547–554 DOI: 10.1093/chemse/bjh059.
- Laska M. 2001. Perception of trigeminal chemosensory qualities in the elderly. *Chem Senses*, 26(6):681–689 DOI: 10.1093/chemse/26.6.681.
- Laska M, Distel H, Hudson R. 1997. Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chem Senses*, 22(4):447–456 DOI: 10.1093/chemse/22.4.447.

- Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. 2000. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope*, 110(3):417–421 DOI: 10.1097/00005537-200003000-00016.
- Liss L, Gomez F. 1958. The nature of senile changes of the human olfactory bulb and tract. *AMA Arch Otolaryngol*, 67(2):167–171 DOI: 10.1001/archotol.1958.00730010173006.
- Liu B, Luo Z, Pinto JM, Shiroma EJ, Tranah GJ, Wirdefeldt K, Fang F, Harris TB, Chen H. 2019. Relationship Between Poor Olfaction and Mortality Among Community-Dwelling Older Adults: A Cohort Study. *Ann Intern Med*, 170(10):673–681 DOI: 10.7326/M18-0775.
- Livermore A, Hummel T, Kobal G. 1992. Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 83(3):201–210 DOI: 10.1016/0013-4694(92)90145-8.
- Loo AT, Youngentob SL, Kent PF, Schwob JE. 1996. The aging olfactory epithelium: Neurogenesis, response to damage, and odorant-induced activity. *Int J Dev Neurosci*, 14(7–8):881–900 DOI: 10.1016/S0736-5748(96)00046-9.
- Lorig TS. 1999. On the similarity of odor and language perception. *Neurosci Biobehav Rev*, 23(3):391–398 DOI: 10.1016/s0149-7634(98)00041-4.
- Lorig TS, Herman KB, Schwartz GE, Cain WS. 1990. EEG activity during administration of low-concentration odors. *Bull Psychon Soc*, 28(5):405–408 DOI: 10.3758/BF03334051.
- Lorig TS, Matia DC, Peszka J, Bryant DN. 1996. The effects of active and passive stimulation on chemosensory event-related potentials. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*, 23(3):199–205 DOI: 10.1016/s0167-8760(96)00061-x.
- Lötsch J, Hummel T. 2006. The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function. *Behav Brain Res*, 170(1):78–83 DOI: 10.1016/j.bbr.2006.02.013.
- Lucci RM. 1969. The effects of age on motor-nerve conduction velocity. *Phys Ther*, 49(9):973–976 DOI: 10.1093/ptj/49.9.973.
- Lüllmann-Rauch R. 2008. *Histologie*. De Boeck, Bruxelles.
- Lüllmann-Rauch R, Asan E. 2015. *Taschenlehrbuch Histologie*, 5. vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart DOI: 10.1055/b-003-124637.
- Mackay-Sim A, Johnston ANB, Owen C, Burne THJ. 2006. Olfactory ability in the healthy population: reassessing presbyosmia. *Chem Senses*, 31(8):763–771 DOI: 10.1093/chemse/bjl019.
- Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, López-Chacón M, Haehner A, Hummel T, Mullol J. 2018. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*, 18(8) DOI: 10.1007/s11882-018-0796-4.
- Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. 2013. *Neurologie... 147 Tabellen*. 7., vollst. Thieme,

Stuttgart URL: http://slubdd.de/katalog?TN_libero_mab216063080.

- Mauguière F, Broussolle E, Isnard J. 1993. Apomorphine-induced relief of the akinetic-rigid syndrome and early median nerve somatosensory evoked potentials (SEPs) in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 88(4):243–254 DOI: 10.1016/0168-5597(93)90048-t.
- Mazzatenta A, Cellerino A, Origlia N, Barloscio D, Sartucci F, Di Giulio C, Domenici L. 2016. Olfactory phenotypic expression unveils human aging. *Oncotarget*, 7(15):19193–19200 DOI: 10.18632/oncotarget.8393.
- Meisami E, Mikhail L, Baim D, Bhatnagar KP. 1998. Human olfactory bulb: aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. *Ann N Y Acad Sci*, 855:708–715 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10649.x.
- Meurman OH. 1950. Experimental studies of the effect of pathological changes in the nasal mucous membrane on the olfactory bulb. *Acta Otolaryngol*, 38(6):477–483 DOI: 10.3109/00016485009118408.
- Meusel T, Negoias S, Scheibe M, Hummel T. 2010. Topographical differences in distribution and responsiveness of trigeminal sensitivity within the human nasal mucosa. *Pain*, 151(2):516–521 DOI: 10.1016/j.pain.2010.08.013.
- Miwa T, Furukawa M, Tshatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. 2001. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 127(5):497–503 DOI: 10.1001/archotol.127.5.497.
- Morgan CD, Geisler MW, Covington JW, Polich J, Murphy C. 1999. Olfactory P3 in young and older adults. *Psychophysiology*, 36(3):281–287 DOI: 10.1017/s0048577299980265.
- Mouraux A, Lannetti GD. 2008. Across-trial averaging of event-related EEG responses and beyond. *Magn Reson Imaging*, 26(7):1041–1054 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2008.01.011>.
- Murphy C, Nordin S, de Wijk RA, Cain WS, Polich J. 1994. Olfactory-evoked potentials: assessment of young and elderly, and comparison to psychophysical threshold. *Chem Senses*, 19(1):47–56 DOI: 10.1093/chemse/19.1.47.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. 2002. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *J Am Med Assoc*, 288(18):2307–2312 DOI: 10.1001/jama.288.18.2307.
- Naessen R. 1971. An enquiry on the morphological characteristics and possible changes with age in the olfactory region of man. *Acta Otolaryngol*, 71(1–6):49–62 DOI: 10.3109/00016487109125332.
- Nagai M, Wada M, Usui N, Tanaka A, Hasebe Y. 2000. Pleasant odors attenuate the blood pressure increase during rhythmic handgrip in humans. *Neurosci Lett*, 289(3):227–229 DOI: 10.1016/s0304-3940(00)01278-7.

- Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JBJ. 1985. Immunohistopathology of human olfactory epithelium, nerve and bulb. *Laryngoscope*, 95(4):391–396 DOI: 10.1288/00005537-198504000-00004.
- Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JBJ. 1984. Structure of human fetal and adult olfactory neuroepithelium. *Arch Otolaryngol*, 110(10):641–646 DOI: 10.1001/archotol.1984.00800360013003.
- Nishijima H, Kondo K, Yamamoto T, Nomura T, Kikuta S, Shimizu Y, Mizushima Y, Yamasoba T. 2018. Influence of the location of nasal polyps on olfactory airflow and olfaction. *Int Forum Allergy Rhinol*, 8(6):695–706 DOI: 10.1002/alr.22089.
- Ochoa J, Mair WG. 1969. The normal sural nerve in man. I. Ultrastructure and numbers of fibres and cells. *Acta Neuropathol*, 13(3):197–216 DOI: 10.1007/BF00690642.
- Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T. 2019. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 276(3):719–728 DOI: 10.1007/s00405-018-5248-1.
- Onofrij M, Fulgente T, Malatesta G, Ferracci F, Thomas A, Curatola L, Bollettini F, Ragno M. 1995. The abnormality of N30 somatosensory evoked potential in idiopathic Parkinson's disease is unrelated to disease stage or clinical scores and insensitive to dopamine manipulations. *Mov Disord*, 10(1):71–80 DOI: 10.1002/mds.870100112.
- Osterhammel P, Terkildsen K, Zilstorff K. 1969. Electro-olfactograms in man. *J Laryngol Otol*, 83(7):731–733 DOI: 10.1017/s0022215100070894.
- Otto WC, McCandless GA. 1982. Aging and the auditory brain stem response. *Audiology*, 21(6):466–473 DOI: 10.3109/00206098209072759.
- Paik SI, Lehman MN, Seiden AM, Duncan HJ, Smith D V. 1992. Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 118(7):731–738 DOI: 10.1001/archotol.1992.01880070061012.
- Pawlina W. 2020. *Histology : a text and atlas : with correlated cell and molecular biology*. Eighth edi. Ross MH (Hrsg) Wolters Kluwer, Philadelphia.
- Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK. 2014. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One*, 9(10):1–9 DOI: 10.1371/journal.pone.0107541.
- Poletti SC, Hausold J, Herrmann A, Witt M, Hummel T. 2019. Topographical distribution of trigeminal receptor expression in the nasal cavity. *Rhinology*, 57(2):147–152 DOI: 10.4193/Rhin18.181.
- Prah J, Sears S, Walker J. 1995. Modern Approaches to Air Dilution Olfactometry. In: Doty RL (Hrsg) *Handbook of Olfaction and Gustation*. Marcel Dekker, New York, S. 227–256.
- Rawson NE, Gomez G, Cowart B, Restrepo D. 1998. The use of olfactory receptor neurons (ORNs) from biopsies to study changes in aging and neurodegenerative diseases. *Ann*

- N Y Acad Sci, 855:701–707 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10648.x.
- Rehn B, Breipohl W, Mendoza AS, Apfelbach R. 1986. Changes in granule cells of the ferret olfactory bulb associated with imprinting on prey odours. *Brain Res*, 373(1):114–125 DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90321-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90321-5).
- Rolls ET. 2001. The rules of formation of the olfactory representations found in the orbitofrontal cortex olfactory areas in primates. *Chem Senses*, 26(5):595–604 DOI: 10.1093/chemse/26.5.595.
- Rombaux P, Duprez T, Hummel T. 2009. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*, 47(1):3–9.
- Rombaux P, Huart C, Deggouj N, Duprez T, Hummel T. 2012. Prognostic value of olfactory bulb volume measurement for recovery in postinfectious and posttraumatic olfactory loss. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*, 147(6):1136–1141 DOI: 10.1177/0194599812459704.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. 2007. Can we smell without an olfactory bulb? *Am J Rhinol*, 21(5):548–550 DOI: 10.2500/ajr.2007.21.3067.
- Rosenhall U, Björkman G, Pedersen K, Kall A. 1985. Brain-stem auditory evoked potentials in different age groups. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 62(6):426–430 DOI: 10.1016/0168-5597(85)90052-8.
- Rossini PM, Babiloni F, Bernardi G, Cecchi L, Johnson PB, Malentacca A, Stanzione P, Urbano A. 1989. Abnormalities of short-latency somatosensory evoked potentials in parkinsonian patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 74(4):277–289 DOI: 10.1016/0168-5597(89)90058-0.
- Rovee CK, Cohen RY, Schlapack W. 1975. Life-span stability in olfactory sensitivity. *Dev Psychol*, 11(3):311–318 DOI: 10.1037/h0076566.
- Rowe MJ 3rd. 1978. Normal variability of the brain-stem auditory evoked response in young and old adult subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 44(4):459–470 DOI: 10.1016/0013-4694(78)90030-5.
- Salazar I, Sanchez-Quinteiro P, Barrios AW, López Amado M, Vega JA. 2019. Anatomy of the olfactory mucosa. *Handb Clin Neurol*, 164:47–65 DOI: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00004-6.
- Salihoğlu M, Kendirli MT, Altundağ A, Tekeli H, Sağlam M, Çayönü M, Şenol MG, Özdağ F. 2013. The effect of obstructive sleep apnea on olfactory functions. *Laryngoscope*, 124(9):2190–2194 DOI: 10.1002/lary.24565.
- Santos D V, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. 2004. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 130(3):317–319 DOI: 10.1001/archotol.130.3.317.
- Scheibe M, Van Thriel C, Hummel T. 2008. Responses to trigeminal irritants at different

- locations of the human nasal mucosa. *Laryngoscope*, 118(1):152–155 DOI: 10.1097/MLG.0b013e318156599d.
- Scheibe M, Zahnert T, Hummel T. 2006. Topographical differences in the trigeminal sensitivity of the human nasal mucosa. *Neuroreport*, 17(13):1417–1420 DOI: 10.1097/01.wnr.0000224764.61959.e8.
- Schiffman S, Pasternak M. 1979. Decreased Discrimination of Food Odors in the Elderly. *J Gerontol*, 34:73–79 DOI: 10.1093/geronj/34.1.73.
- Schiffman SS. 1991. Taste and smell losses with age. *Bol Asoc Med P R*, 83(9):411–414.
- Schriever VA, Han P, Weise S, Hösel F, Pellegrino R, Hummel T. 2017. Time frequency analysis of olfactory induced EEG-power change. *PLoS One*, 12(10):1–11 DOI: 10.1371/journal.pone.0185596.
- Schubert CR, Fischer ME, Pinto AA, Klein BEK, Klein R, Cruickshanks KJ, Sciences V. 2018. Odor Detection Thresholds in a Population of Older Adults. , 127(6):1257–1262 DOI: 10.1002/lary.26457.Odor.
- Schubert CR, Fischer ME, Pinto AA, Klein BEK, Klein R, Tweed TS, Cruickshanks KJ. 2017. Sensory impairments and risk of mortality in older adults. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*, 72(5):710–715 DOI: 10.1093/gerona/glw036.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. 2015. *Prometheus - Lernatlas der Anatomie - Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Schwartz Levey M, Chikaraishi DM, Kauer JS. 1991. Characterization of potential precursor populations in the mouse olfactory epithelium using immunocytochemistry and autoradiography. *J Neurosci*, 11(11):3556–3564 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.11-11-03556.1991.
- Segura B, Baggio HC, Solana E, Palacios EM, Vendrell P, Bargalló N, Junqué C. 2013. Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. *Behav Brain Res*, 246:148–153.
- Settipane GA. 1996. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy asthma Proc*, 17(5):231–236 DOI: 10.2500/108854196778662246.
- Smith CG. 1941. Incidence of atrophy of the olfactory nerves in man. *Arch Otolaryngol*, 34(3):533–539 DOI: 10.1001/archotol.1941.00660040573009.
- Somlyo AP, Somlyo A V. 1968. Vascular smooth muscle. I. Normal structure, pathology, biochemistry, and biophysics. *Pharmacol Rev*, 20(4):197–272.
- Sorokowski P, Karwowski M, Misiak M, Marczak MK, Dziekan M, Hummel T, Sorokowska A. 2019. Sex differences in human olfaction: A meta-analysis. *Front Psychol*, 10(FEB):1–9 DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00242.
- Stevens JC, Cain WS. 1987. Old-age deficits in the sense of smell as gauged by thresholds, magnitude matching, and odor identification. *Psychol Aging*, 2(1):36–42 DOI:

10.1037//0882-7974.2.1.36.

- Stevens JC, Cain WS. 1986. Smelling via the mouth: Effect of aging. *Percept Psychophys*, 40(3):142–146 DOI: 10.3758/BF03203009.
- Stevens JC, Plantinga A, Cain WS. 1982. Reduction of odor and nasal pungency associated with aging. *Neurobiol Aging*, 3(2):125–132 DOI: 10.1016/0197-4580(82)90008-2.
- Stuck BA, Frey S, Freiburg C, Hörmann K, Zahnert T, Hummel T. 2006. Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration. *Clin Neurophysiol*, 117(6):1367–1375 DOI: 10.1016/j.clinph.2006.03.004.
- Thesen T, Murphy C. 2001. Age-related changes in olfactory processing detected with olfactory event-related brain potentials using velopharyngeal closure and natural breathing. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*, 40(2):119–127 DOI: 10.1016/s0167-8760(00)00157-4.
- Thurauf N, Reulbach U, Lunkenheimer J, Lunkenheimer B, Spannenberger R, Gossler A, Maihöfner C, Bleich S, Kornhuber J, Markovic K. 2009. Emotional reactivity to odors: olfactory sensitivity and the span of emotional evaluation separate the genders. *Neurosci Lett*, 456(2):74–79 DOI: 10.1016/j.neulet.2009.03.096.
- Van Toller C, Van Toller S, Dodd GH, Billing A. 1985. Ageing and the Sense of Smell. Thomas URL: <https://books.google.de/books?id=vONqAAAAMAAJ>.
- Van Toller S, Behan J, Howells P, Kendal-Reed M, Richardson A. 1993. An analysis of spontaneous human cortical EEG activity to odours. *Chem Senses*, 18(1):1–16 DOI: 10.1093/chemse/18.1.1.
- Tremblay C, Frasnelli J. 2018. Olfactory and trigeminal systems interact in the periphery. *Chem Senses*, 43(8):611–616 DOI: 10.1093/chemse/bjy049.
- Verbeurgt C, Wilkin F, Tarabichi M, Gregoire F, Dumont JE, Chatelain P. 2014. Profiling of olfactory receptor gene expression in whole human olfactory mucosa. *PLoS One*, 9(5):21–26 DOI: 10.1371/journal.pone.0096333.
- Villemure C, Bushnell MC. 2007. The effects of the steroid androstadienone and pleasant odorants on the mood and pain perception of men and women. *Eur J Pain*, 11(2):181–191 DOI: 10.1016/j.ejpain.2006.02.005.
- Welge-Luessen A, Hummel T, Abolmaali N, Ching V, Damm M, Davidson TM, DeVere R, Duda JE, Epstein J, Frasnelli J, Freiherr J, Grushka M, Haehner A, Heckmann JG, Hornung DE, Hummel C, Just T, Kern RC, Kobayakawa T, Laing DG, Landis BN, Leopold DA, Leung RM, Meredith M, Miwa T, Muttaray A, Nordin S, Ogawa H, Philpott C, Rawson NE, Rombaux P, Sakagami M, Schaal B, Shusterman D, Small DM, Stuck BA, Tuorila H, Welge-Luessen A, Wiesmann M, Witt M. 2014. Management of Smell and Taste Disorders. *A Pract Guid Clin* DOI: 10.1055/b-002-89586.
- Welge-Lüssen A. 1999. Chemosensorisch evozierte Potentiale. *HNO*, 47(5):453–455 DOI:

10.1007/s001060050403.

- Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T. 2017. Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *Laryngoscope*, 127(2):291–295 DOI: 10.1002/lary.26229.
- Witt M. 2020. *Anatomy and Development of the Human Gustatory and Olfactory Systems*. Second Edi. Elsevier DOI: 10.1016/b978-0-12-809324-5.24204-1.
- Wood WG, Sun GY, Schroeder F. 1989. Membrane properties of dolichol in different age groups of mice. *Chem Phys Lipids*, 51(3–4):219–226 DOI: 10.1016/0009-3084(89)90009-1.
- Wysocki CJ, Gilbert A, N. 1989. National Geographic Smell Survey: Effects of Age Are Heterogenous. *Ann N Y Acad Sci*, 561(1):12–28 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb20966.x.
- Wysocki CJ, Gilbert AN. 1989. National Geographic Smell Survey: Effects of Age Are Heterogenous. *Ann N Y Acad Sci*, 561(1):12–28 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb20966.x.
- Yamasaki M, Shono H, Oga M, Ito Y, Shimomura K, Sugimori H. 1991. Changes in auditory brainstem responses of normal neonates immediately after birth. *Biol Neonate*, 60(2):92–101 DOI: 10.1159/000243393.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. 1998. Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Ann N Y Acad Sci*, 855:546–555 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10624.x.
- Yousem DM, Maldjian JA, Siddiqi F, Hummel T, Alsop DC, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. 1999. Gender effects on odor-stimulated functional magnetic resonance imaging. *Brain Res*, 818(2):480–487 DOI: 10.1016/s0006-8993(98)01276-1.
- Zhao K, Dalton P, Yang GC, Scherer PW. 2006. Numerical modeling of turbulent and laminar airflow and odorant transport during sniffing in the human and rat nose. *Chem Senses*, 31(2):107–118 DOI: 10.1093/chemse/bjj008.
- Zhao K, Frye RE. 2015. Nasal Patency and the Aerodynamics of Nasal Airflow in Relation to Olfactory Function. *Handb Olfaction Gustation Third Ed*:353–374 DOI: 10.1002/9781118971758.ch16.

13 Appendix

13.1 Dokumentationsbögen

13.1.1 Anamnesebogen

Ableitung von Elektro-Olfaktogrammen: Unterschiede in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter

..... Datum: PbdID

Anamnese-Fragebogen

Geschlecht:	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich	Jahrgang:
Ich fühle mich gesund	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	
Rauchen:	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja → wie viel (Anzahl Packyears)?	
Alkohol:	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> gelegentlich	<input type="checkbox"/> regelmäßig
Drogen:	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja → welche?	
Medikamente:	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja → welche?	
Nasenoperation:	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	
falls ja, genauere Angaben:			
Polypen in der Nase:	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	
falls ja, genauere Angaben:			
Asthma:	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	
Schädel-Hirn-Trauma:	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	
falls ja, genauere Angaben:			
Morbus Parkinson in der Familie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	
Morbus Alzheimer in der Familie	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	
Andere neurologische Erkrankungen:	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	
falls ja, genauere Angaben:			
Andere chronische Erkrankungen:	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	
falls ja, genauere Angaben:			
Körpergewicht (kg).....		Körpergröße (cm)	

13.2 Präsentationen

13.2.1 Posterpräsentation

“Age-related changes in responsiveness of the olfactory epithelium”

ACHEMS XLIV 20.-23.04.2022, Hyatt Regency Coconut Point Bonita Springs, Florida

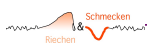
Age-related changes in responsiveness of the olfactory epithelium

Zimmeck H, Guducu C, Hummel T

Smell & Taste Clinic, Department of Otorhinolaryngology, TU Dresden, Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden, Germany; email henriette.zimmeck@tu-dresden.de



Olfactometer (OM6, Burghart GmbH, Wedel, Germany)



Aim

to examine possible age-related differences in responsiveness of the olfactory epithelium and cortex.

Research questions

- Does EOG-morphology differ between age-groups?
- Is the olfactory decline centrally or peripherally dominated?

Materials & Methods

Procedure

Selection of participants:

- nasal endoscopy
- standardized medical history
- age-adjusted TDI-Score (Sniffin' Sticks, Burghart, Germany)

Olfactometry:

- air-dilution olfactometry (olfactometer OM6b; Burghart, Germany)
- olfactory (H2S and PEA) and trigeminal stimuli (CO2)
- stimuli of 500 ms duration, flow ~8l/min, interval of about 20 s

Recorded responses:

- olfactory epithelium: electro-olfactogram (EOG) and negative mucosa potential (NMP)
- EEG-derived chemo-sensory event-related potentials (OERP)

Dependent variables

- TDI-Score
- number of recorded potentials
- latencies and amplitudes of EOG, NMP and CSEP
- Frequency analysis:
 - EOG/NMP delta bands
 - CSEP alpha bands

Participants

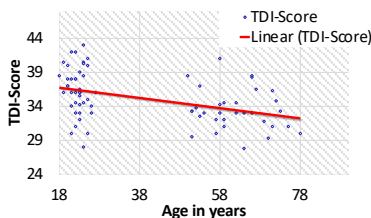
	N	♀	Mean age in years (SD)	Mean TDI-Score (SD)
Young (18 to 27 years)	40	25	22.6 (2.1)	36.4 (3.6)
Old (50 to 78 years)	33	22	61.7 (7.8)	33 (4.1)

* McNemar $p < 0,05$

Results

TDI-Score

TDI scores were negatively correlated with the age of the participants ($r=-0.42$, $p < 0.001$). Men were showing higher thresholds than women ($p=0,039$; Cohen's $d=0,48$).



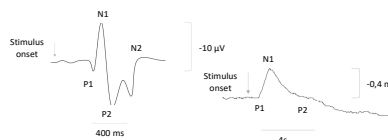
Relation between TDI-Score and age showing a clearly negative correlation

EOG/NMP

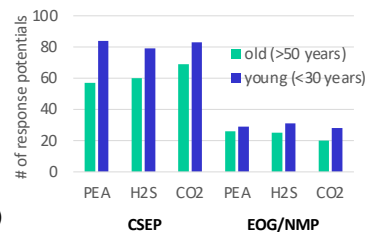
- Amplitudes and latencies: No significant difference between age or sex groups
- number of response potentials: young > old* (for all stimuli)

CSEP

- Amplitudes and latencies: prolonged latencies p1 at recording site Cz in response to PEA ($t=2.06$, $p=0.048$)
- Number of response potentials: young > old* (for all stimuli)



Schematic representation of a CSEP (left) and an EOG/NMP (right) with marked parameters.



Bar chart showing the number of recorded response potentials depending on age group and stimulus

Frequency Analysis

- No significant differences between the sexes or the age groups

Conclusions

- psychophysical testing:**
 - huge age-related differences as expected
 - small sex-related differences
- electrophysiological testing:**
 - small age-related peripheral and central changes
 - no sex-related differences
- changes in EOG and OERP did not correlate with age-associated changes in psychophysical test results
- relatively small changes in the processing of olfactory information
- Indication of possible redundancies in the system or the effectivity of compensatory mechanisms

Support: The study received intramural funding from the Department of Otorhinolaryngology of the TU Dresden.

13.2.2 Vortrag

“Age-related olfactory loss - EOG Recordings”

December Meeting on “Smell and Taste” supported by the Working Group on Olfaction and Gustation of the German ENT Society, 03 - 04.12.2021

Auditorium, UKGM Standort Marburg, Baldingerstr., 35043 Marburg

13.3 Selbständigkeitserklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Ich reiche sie erstmals als Prüfungsleistung ein. Mir ist bekannt, dass ein Betrugsversuch mit der Note "nicht ausreichend" (5,0) geahndet wird und im Wiederholungsfall zum Ausschluss von der Erbringung weiterer Prüfungsleistungen führen kann.

Name: Zimmeck

Vorname: Henriette Elisabeth

Matrikelnummer: 4661317

Dresden, den

Unterschrift

13.4 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Betreuer und Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thomas Hummel bedanken. Er hat mich im Forschungsprozess mit vielen guten Ratschlägen unterstützt, angeleitet und mir auch bei Unsicherheiten immer wieder neuen Mut gemacht. Ihm verdanke ich viele gute Hinweise und den Einstieg in die große Welt der Olfaktologie. Der Stellenwert des Riechens in meinem Leben hat sich durch diese Arbeit definitiv verändert. Ein persönlicher Meilenstein der Doktorarbeit war für mich definitiv die Teilnahme und Präsentation meiner vorläufigen Ergebnisse bei den Forschungskongressen in Florida und Marburg. Auch hierbei hat mich Prof. Dr. med. Hummel sehr unterstützt.

Dem gesamten Institut für Riechen und Schmecken des Universitätsklinikums Dresden bin ich ebenfalls sehr dankbar für die hervorragende Zusammenarbeit, die vielen spannenden Forschungsstunden und die Unterstützung bei der Einarbeitung in olfaktologische Messmethoden. Bedanken möchte ich mich außerdem bei den Mitarbeitern der medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus, die mir durch das Humanmedizinstudium die nötigen Grundlagen für die Dissertation zu diesem Thema vermittelt haben.

Besonderer Dank gilt zudem der Studienstiftung des deutschen Volkes für finanzielle und intellektuelle Unterstützung in der Promotion und dem gesamten Studium.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, insbesondere bei meiner Mutter Imke und meinem Freund Sebastian für Liebe, Geduld und Motivation in den letzten drei Jahren.

13.5 Anlage 1

Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

1. Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

2. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Unterstützt bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts und der Einreichung des Ethikantrages wurde ich durch Professor Dr. med. Thomas Hummel (TU Dresden, Dresden, Deutschland). Bei der Auswertung der Frequenzanalyse wurde ich unterstützt durch Dr. Cagdas Guducu (Dokuz Eylül Universität, Izmir, Türkei).

3. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

4. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

5. Die Inhalte dieser Dissertation wurden in folgender Form veröffentlicht:

Posterpräsentation, "Age-related changes in responsiveness of the olfactory epithelium", ACHEMS XLIV 20.-23.04.2022, Hyatt Regency Coconut Point Bonita Springs, Florida

6. Ich bestätige, dass es keine zurückliegenden erfolglosen Promotionsverfahren gab.

7. Ich bestätige, dass ich die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden anerkenne.

8. Ich habe die Zitierrichtlinien für Dissertationen an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden zur Kenntnis genommen und befolgt.

Dresden, den

Unterschrift des Doktoranden

13.6 Anlage 2

Hiermit bestätige ich die Einhaltung der folgenden aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen meiner Dissertation

- das zustimmende Votum der Ethikkommission bei Klinischen Studien, epidemiologischen Untersuchungen mit Personenbezug oder Sachverhalten, die das Medizinproduktegesetz betreffen

Aktenzeichen der zuständigen Ethikkommission

EK 359082016.....

- die Einhaltung der Bestimmungen des Tierschutzgesetzes
Aktenzeichen der Genehmigungsbehörde zum Vorhaben/zur Mitwirkung

entfällt.....

- die Einhaltung des Gentechnikgesetzes

Projektnummer: entfällt

- die Einhaltung von Datenschutzbestimmungen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus.

Dresden, den

Unterschrift des Doktoranden